

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：32641

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25504021

研究課題名(和文)レスベラトロールによる脂肪肝改善効果の検討-クッパー細胞の機能と脂質代謝の変化

研究課題名(英文) Resveratrol ameliorates high-fat-diet-induced fatty liver by increasing CD68 positive Kupffer cells.

研究代表者

西川 可穂子 (Nishikawa, Kahoko)

中央大学・商学部・教授

研究者番号：20345416

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：レスベラトロール(Res)はぶどうやピーナッツなどに含まれるポリフェノール的一种で、体に良いという様々な効果が報告されている。本研究は、特に脂肪肝を改善する効果に着目し、Resの脂肪肝改善効果と肝臓免疫細胞の影響について調べた。高脂肪食により誘導されるマウスの脂肪肝に対して、Resを投与することで、蓄積した中性脂肪量が減少すると共に脂肪滴のサイズも縮小し脂肪肝が改善したが、中性脂肪の構成脂肪酸やグリセロール骨格に結合する位置に変化はなかった。また、肝中CD68陽性クッパー細胞が増加し、脂肪滴膜上の主要構成タンパク質ADFPが減少し、クッパー細胞が脂肪滴を貪食している可能性が推察された。

研究成果の概要(英文)：Resveratrol is a phytoalexin polyphenolic compound present in various plants, including grapes and peanuts. Multiple lines of evidence suggest that resveratrol has beneficial effects on human health. Liver macrophages, or Kupffer cells, are suggested to be one of the major immune effectors in the pathogenesis of steatohepatitis. However, the mechanisms underlying increased lipid content in the steatohepatitic liver and the involvement of Kupffer cells are still poorly understood. We hypothesized that certain liver proteins modulated by resveratrol might interact with Kupffer cells, and investigated the target protein underlying the ability of resveratrol to improve fatty liver. Our results provide evidence that resveratrol increases the number of CD68+ Kupffer cells in the liver and it may be involved in reduction of LDs. Our findings provide new insight into the beneficial effects of resveratrol on hepatic lipid metabolism in the context of the modulation of Kupffer cell function.

研究分野：食環境と生体反応

キーワード：レスベラトロール 脂肪肝 クッパー細胞 ADFP

1. 研究開始当初の背景

レスベラトロールは、ピーナッツやベリー類に含まれるポリフェノールの一種で、人の健康に良いという効果が複数報告されている。我々は、中でも脂肪肝改善効果に注目した。脂肪肝が改善する機能について先行研究では、動物を用いた研究や患者の病理検査を行った研究から、レスベラトロールの摂取により、脂質代謝の改善やポリフェノールの抗酸化機能により得られる抗炎症作用などが報告されている。マウスによるマイクロアレイの結果では、肝臓では脂質合成系遺伝子の発現が抑制され、脂質分解にかかわる遺伝子の発現が上昇していることが確認されている。また、肝細胞内ミトコンドリア量の増加による代謝の活性化なども報告もされている。これらの作用が、脂肪肝改善効果に寄与しているとされている。

一方、我々の先行研究では、経口摂取による脂肪やコレステロールの量によって、肝臓の免疫細胞、クッパー細胞の機能や数に影響を与えることが証明された。肝臓は脂質代謝における主な臓器の一つであるため、脂肪やコレステロールなどの脂質蓄積に与えるこれらの成分の摂取が、脂質代謝に影響を与えることは予想されたが、そこに免疫系機能の関与も重要であることが示唆された。上述のように、レスベラトロールは脂肪肝改善効果について脂質代謝の改善や代謝の活性化が報告されているが、肝臓の脂質代謝機能とクッパー細胞との関連性について詳細は不明であった。そこで、本研究では、レスベラトロールが肝臓中の脂肪蓄積に与える影響と同時に、免疫細胞のひとつであるクッパー細胞との関連性について検討することとした。

2. 研究の目的

本研究では、レスベラトロールの経口摂取により、肝臓の脂質代謝、特に脂肪肝へ与える影響とクッパー細胞の関連性について検討する。レスベラトロールにより変動するタンパク質を探索するためにプロテオミクス解析を行い、候補タンパク質とクッパー細胞との関連性について調べる。

3. 研究の方法

動物の飼育と餌

6-7 週齢の C57BL/6J マウス () に高脂肪食 (50% 脂肪含有食) を 8 週間摂取させて、脂肪肝を誘導した (HF 群)。同様に同じ成分の餌に 0.2% のレスベラトロールを加えたものを摂取させた (HFR 群)。また、コントロール群として、通常マウス飼育用に市販されている餌を摂取させた群も設定した (コントロール群)。両群ともほぼ同じ摂取量になるように調整し、以下の実験に用いた (表 1)。飼育環境は、室温 22±2、照明は明暗 12 時間サイクルとした。これと同じ餌と飼育期間、および飼育環境で餌を自由摂取させた実験も別途行った。(表 2)

表 1. 実験食の成分と各群の摂取量

Composition of experimental diets	Control diet a),c)	High-fat (HF) diet	HF+Res diet
Carbohydrates	63.9 % ^{b)}	35 %	35 %
Fat	3.8 %	50 %	50 %
Protein	17.7 %	15 %	15 %
Resveratrol	0 %	0 %	0.2%
Mean food intake (g/mouse/week)	24.9	18.7	19.2
Mean caloric intake (Kcal/mouse/week)	85.3	89.1	91.4

a) CLEA Rodent Diet CE-7 was used for the control diet CLEA Japan, Ltd., Tokyo, Japan).

b) This value indicated the sum of nitrogen-free extract and crude fiber according to the website http://www.clea-japan.com/en/diets/diet_a/a_04.html.

c) The percent (%) in Table 1 is calculated on the basis of calories

表 2. 実験食の成分と各群の摂取量(自由摂取)

肝臓脂肪量の測定

Composition of experimental diets and food intake of mice in the three groups.

Composition of experimental diets	Control diet [*]	High-fat (HF) diet	HF+ Res diet
Carbohydrates (%)	78.5	35	35
Fat (%)	3.8	50	50
Protein (%)	17.7	15	15
Resveratrol (%)	0	0	0.2
Mean food intake (g/mouse/week)	22.0	18.2	18.6
Mean Caloric intake (kcal/mouse/week)	75.3	86.6	88.5

* CLEA rodent diet CE-7 was used for the control diet (Clea Japan, Ltd., Tokyo, Japan).

肝臓脂肪は、Folch 法で抽出し、Iatroscan

TLC-FID (Mitsubishi Chemical Medicine Co., Tokyo, Japan) で取扱説明書に従って測定した。

プロテオミクス

肝臓をマウスから採取後、直ちに液体窒素で凍結し、タンパク質抽出を行うまで 20 に保存した。凍結した肝臓をブレードで細切し、ホモジネイトした後に Lysis buffer (10 mM Tris-HCl, 8M urea, 4% CHAPS, 5 mM magnesium acetate, pH 8.0) でタンパク質を溶解した。抽出したタンパク質は、前処理を行い、LC-MS に注入した。Advance nano-UHPLC (Michrom BioResources, Inc., Auburn, CA, USA) を LC に、LTQ-Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) を MS として、使用した。検出したピークは、Progenesis LC-MS (Nonlinear Dynamics, Newcastle upon Tyne, UK) software を使用した。MS/MS data は、MASCOT software package (Version 2.2.1; Matrix Science, London, UK) で Swiss-Prot sequence database (version 57.6) によりタンパク質を同定した。ヒートマップダイアグラムは Progenesis LC-MS software と Excel で作成した。

Western blot analysis

プロテオミクスと同様にタンパク質を抽出した試料について、NuPAGE 4-12 % Bis-Tris gel (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) に 5 µg/ lane のタンパク質を泳動し、コントロールタンパクとして

anti-glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH; Acris Antibodies, Inc., Herford, Germany) とターゲットタンパク質である adipose differentiation-related protein (ADFP) (NB110-4877SS; Novus Biologicals, Inc., Littleton, CO, USA) の抗体に反応させ、タンパク質の発現を確認した。

単核細胞の分離と培養

クッパー細胞を含む肝臓の単核細胞は、肝臓組織を採

取後すぐに細切り、0.05% collagenase (Type IV; Sigma)を加えたHank's balanced salt Solution (Invitrogen, Gaithersburg, MD, USA)に入れ、37 20分振湯する。その後、ステンレススチールメッシュでろ過し、10 U/mL heparinを加えた33% Percoll溶液に浮遊させた。これを遠心し(500g, 15分)、上清を捨てる。残った単核細胞層の赤血球細胞を溶解し、残った細胞を2回洗浄し、これを単核細胞 (MNCs) として使用した。

フローサイトメトリーによる分析

MNCsは、Fc-blocker (2.4 G2; BD Pharmingen, San Diego, CA, USA)10分4 で培養した後、A FITC-conjugated anti-F4/80 Ab (eBioscience, San Diego, CA, USA), Cy5-conjugated anti-CD11b Ab, and biotin-conjugated anti-CD 68 Ab (AbD Serotec, Oxford, UK)で染色した。また、Cy5-streptavidinと共にThe biotin-conjugated anti-CD 68 Abにも染色した。フローサイトメトリーは、a Cytomics FC500 instrument (Beckman Coulter, Miami, FL, USA)を使用した。

組織免疫染色

肝臓組織をコンパウンド(Tissue-tekR, Sakura Finetek, Tokyo, Japan)に凍結して包埋する。8- μ mの厚さに細切り、スライドに組織片を貼り付ける。組織片は、アセトンで固定し、乾燥した後、0.04% Block Ace (DS Pharma Biomedical Co. Ltd., Osaka, Japan) で5分放置し、その後100倍希釈をした anti-CD68 Ab (FA-11; AbD Serotec) で一晩反応させた。その後、スライドはHistofine Simple Stain Mouse MAX-PO (Rat; Nichirei Biosciences Inc., Tokyo, Japan)で一時間反応させ、その後、0.1Mグリシン緩衝液(pH 2.2)で1h洗った。次に、スライドは水で洗浄した後、0.04% blocking agent (Block Ace)で5分再び反応させる。その後、200倍希釈の抗ADFP抗体(LS-C3561; LSBio)で一晩反応させる。次に二次抗体(peroxidase-conjugated secondary antibody: Histofine Simple Stain Mouse MAX-PO; Rabbit, Nichirei Biosciences, Inc.)で一時間反応させ、PBS緩衝液で洗う。スライドは緑色の色素として、Histo-green substrate chromogen (AbCys)で染色し、洗浄後、核染色液nuclear fast red (Sigma)でも反応させた。最後に、エタノールとキシレンで脱水を行い、固定をおこなった。単染色には、抗体として、F4/80 Ab (BM8; eBioscience),

CD68 Abs (FA-11; AbD Serotec), and CD11b Ab (M1/70; eBioscience)を使用した。

ヘマトキシリン・エオシン(HE)染色

マウスの肝臓は、10%ホルマリンで固定後、パラフィンに包埋し、4 μ mの厚さの薄切片にし、HE染色を実施した。

組織学的評価と脂肪滴サイズの評価

マウス肝臓の組織標本は、上述ヘマトキシリン・エオシン染色と同様に、ホルマリン固定後、パラフィンに包埋し、4 μ mの厚さの薄切片にし、HE染色をした。これらの標本について、WinROOF software ver. 6.5 (Mitani Co., Tokyo, Japan)を用いて、画像を分析し、肝臓組織内の脂肪滴のサイズを測定し、評価した。

MALDI-SpiralTOFTOF(MS/MS)によるマウス肝臓の中性脂肪の構造決定

肝臓の脂肪は、上述と同様にFolch法で抽出し、その後、窒素ガスで溶媒をとばし、1mL容量とした。これを質量分析計の解析に試料として用いた。マトリックス物質2,5-dihydroxybenzoic acid (DHB; Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA)をtetrahydrofuran (THF; Wako Ltd., Osaka, Japan)に溶解しDHB溶液として、試料と混合した (DHB溶液:試料=1:1)。この混合試料を "dried-droplet

method" を用いて、JMS-S3000

MALDI-SpiralTOF-TOF(JEOL Ltd., Akishima, Japan) 装置でMS/MS測定を実施した。

MALDI-SpiralTOFによるイメージングMSによる解析

マウス肝臓組織片を-80 に凍結し、クリオスタット装置で低温を保持したまま、10 μ mに薄切した。上述と同じマトリックスであるDHBはメタノールに溶解し、組織片にスプレーして塗布した。この組織片を用いて、MALDI-SpiralTOFに装備されているイメージングMSの解析モードで分析を行なった。質量スペクトラムは、組織片の2.0mm四方の領域を対象に0.04mm四方を1ピクセルと設定して検出した。質量範囲として、*m/z* 500-1000を測定した。1試料につき、全体で4時間30分間スキャンを行ない、指定領域のスペクトラムを測定した。データは、Biomap 3.8.0.4 softwareを用いて、解析した。

TNF- の測定

96ウェルの培養プレートにそれぞれ200 μ Lの培養液(RPMI 1640 medium containing 10% foetal bovine serum (Life Technologies)となるように分注し、採取したMNCsは約5 x 10⁵細胞数になるよう各ウェルに接種し、5% CO₂濃度、37 で2時間培養した。その後、LPS (リボポリサッカライド)を2 mg/wellとなるように加え、更に2時間培養した。その後、培養液中の上清成分の中のTNF- 量を a cytokinespecific enzyme-linked immunosorbent assay kit (Endogen, Woburn, MA, USA)で測定した。

In situ hybridization of TNF-alpha mRNA

組織切片をスライドにおき、パラフィン化し、0.2N HClで20分ほど処理する。その後、37 で10分間、proteinase K (1 μ g/mL in PBS; Merck, Darmstadt, Germany)処理を行い、4% paraformaldehydeで固定する。その後、0.2%グリシン緩衝液で10分洗浄を行う。次に、スライドをトリエタノールアミン溶液に10分間浸漬した後、ふたたび0.2%エタノールで10分脱水し、乾燥させた。ハイブリダイゼーションは、20 pmol の 5'末端ピオチン化ラベルした TNF-alpha oligonucleotide probes (sense primer:5'-CCAGAAAAGACACCATGAGGAC-3'; antisense primer:5'-ACAGATGACTTGAAGCCCCACT-3') (Nihon Gene Research Laboratories, Miyagi, Japan)を用いて、スライドにのせた組織切片でおこなった。センス側のプローブは、ネガティブコントロールとして使用した。組織片上のTNF- のmRNAは複数のスライドでいくつかのサンプルを用いて確認し、評価を行った。

統計学的処理

結果は、平均値 \pm 標準偏差で示した。統計学的な処理はJMP9ソフトウェア(SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を用いて行なった。統計学的な処理は、各群の結果をone-way analysisおよびpost-hoc analysisで評価した。*p*値は、5%の有意水準を基準とした。

4. 研究成果

(1) 体重と肝臓の中性脂肪

餌の摂取量を同等にした場合、高脂肪食にHFR群では、体重は10%程度の体重減少(図1)と顕著な肝臓の中性脂肪の減少が観察された(図2)。一方、餌を自由摂取にした場合、HFR群では餌の摂取量がHF群よりも多くなり(図2)、体重(図3a)と肝臓重量(3b)に変化はなかったが、肝臓組織における脂肪滴はHF群(図3d)よりもHFR群では顕著に少なく(図3e)になった。また、脂肪滴サイズはHF群より顕著に脂肪滴が縮小化(図3f)した。このことが

ら、レスベラトロールにより、高脂肪食で誘導される脂肪肝は改善されることが示唆された。

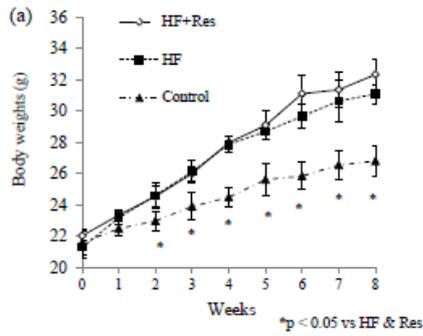


図1．体重の推移
コントロール群(), HF群(), HFR群()

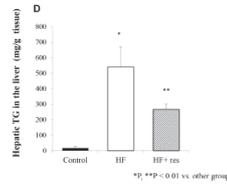


図2．肝臓中の中性脂肪量

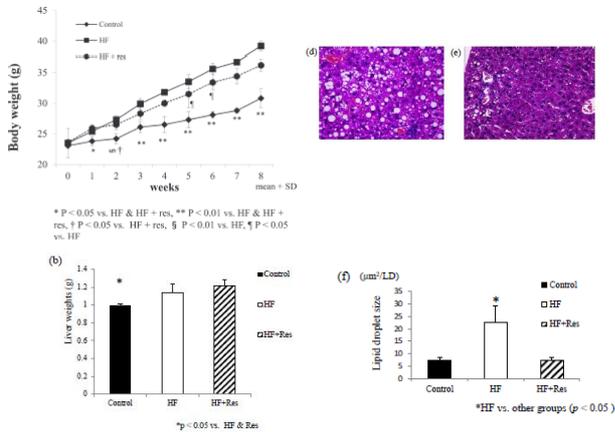


図3．体重(a)と肝臓重量(b)、および肝臓組織標本(d; HF群, e; HFR群)と脂肪滴のサイズ(f)

(2) 蓄積した中性脂肪の構造の変化

餌を自由摂取したマウスの肝臓から抽出した脂質画分と、餌から抽出した脂質画分について、質量分析を行なった。主要な親スペクトラムとして、 m/z 879.7, 877.7, 881.7の3つが検出された(図4)。高脂肪食を摂取したHF群およびHFR群の肝臓中の中性脂肪と、高脂肪食餌中の中性脂肪の主要な親スペクトラムは m/z 881.7と同じであった(図4C; HF群, 図4d; HFR群, 図4e; Food HF群とHFR群)。一方、市販の餌は、 m/z 879.7(図4a), コントロール群肝臓は、 m/z 879.7(図4b)が主要な親スペクトラムとなった。

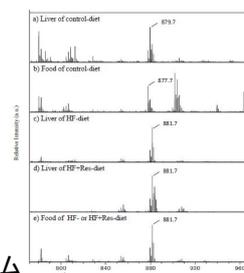


図4．餌と肝臓中の脂質の主要質量スペクトラム

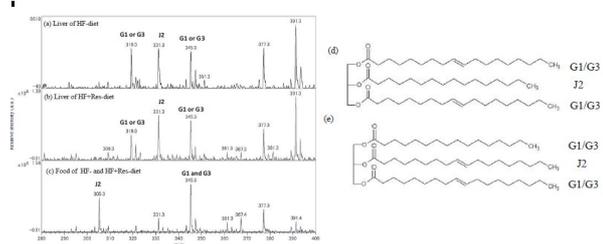


図5． m/z 881.7における親イオンのプロダクトイオンスペクトラムとその構造

次に、 m/z 881.7のピークのMS/MS解析をそれぞれの試料について行った(図5)。その結果、グリセロール骨格と3つの脂肪酸の構成要素は同じであったが、HF群とHFR群(図5a-b, e)と高脂肪食餌(図5c-d)の脂肪酸結合位置が異なることがわかった。高脂肪食餌中の中性脂肪の構造は、1-oleoyl-2-palmitoyl-3-oleoyl-rac-glycerolであるが、肝臓中の中性脂肪は両群とも、1-palmitoyl-2-oleoyl-3-oleoyl-rac-glycerolとなり、肝臓に蓄積した中性脂肪の構造は、レスベラトロールを摂取しても変化がないことが明らかとなった。

(3) 蓄積した中性脂肪のイメージングMS

上述の解析で構造が明らかになった中性脂肪の肝臓組織の分布をイメージングMSで確認した(図6)。やはり、HF群で検出された中性脂肪のスペクトラム m/z 881.7(図6b左図)が、HFR群では減少しており(図6b中央図)市販餌ではこのスペクトラムは検出されなかった(図6b右図)レスベラトロール摂取によって、主要な脂質成分が減少したことが確認された。

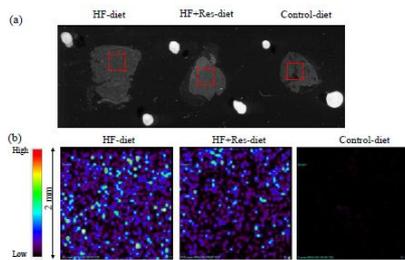


図6．肝臓薄切標本のイメージングMS

(4) 肝臓タンパク質発現の変化

高脂肪食の摂取量を調整して以下の実験を行った。肝臓中の抽出タンパク質でプロテオミクス解析した。統計学的な検定後、脂質代謝に関連するタンパク質の中で、発現が1/2以下に減少した候補タンパク質が5つ検出された(ADFP, HCDH, FAS, S14L2, THIKB)。そのうち、最もタンパク質発現が減少したのは、ADFP(adipose differentiation-related protein)であった(図7赤枠: Adipophilin; ADFP)。このADFPの実際の組織での発現を確認するために、抽出タンパク質でwestern blottingを行なった。その結果、HFR群でADFPの発現が顕著に減少していることが確認された(図8)。ADFPは脂肪滴膜の主要な構成タンパク質である。従って、脂肪滴膜の主要な構成タンパク質であるADFPの発現が減少したのは、肝臓中の脂肪量が

減少すると共に、脂肪滴サイズが縮小化したためと推定された。

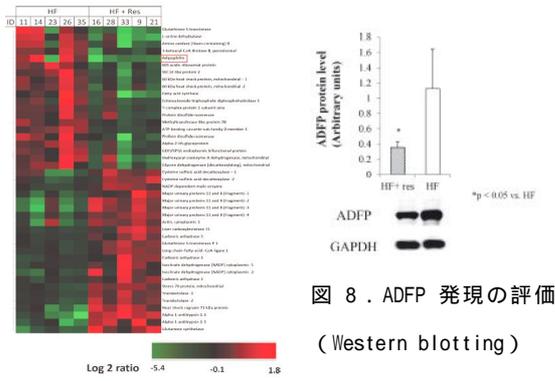


図 8 . ADFP 発現の評価 (Western blotting)

図 7 . レスベラトロールによるタンパク質発現変化 HF;HF 群、HF+Res; HFR 群のタンパク質発現を示す(各群 5 匹)。(緑色は発現が減少したタンパク質を、赤色は発現が高くなったタンパク質を示す)

(5) CD68 陽性クッパー細胞の増加

クッパー細胞が肝臓組織のどのように分布しているかを F4/80、CD68、CD11b 抗体を用いて観察をした(図 9)。F4/80 陽性クッパー細胞は、HF 群(図 9B)よりも HFR 群(図 9C)で多かった。CD68 陽性クッパー細胞でも同様に、HF 群(図 9E)に比較して HFR 群(図 9F)でクッパー細胞が多い。

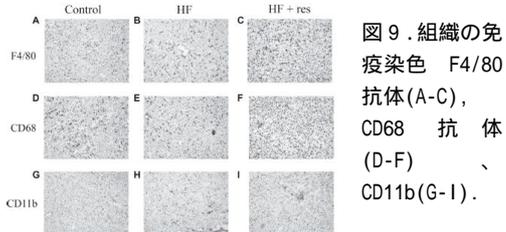


図 9 . 組織の免疫染色 F4/80 抗体(A-C), CD68 抗体(D-F)、CD11b(G-I)。

一方、CD11b での免疫染色では、HF 群と HFR 群はほぼ同じ程度のクッパー細胞数が観察された。我々のグループの先行研究より、クッパー細胞は F4/80 抗体に陽性であるが、同時に CD68 抗体陽性 CD11b 抗体陰性を示す細胞と、CD68 抗体陰性 CD11b 抗体陽性を示す細胞に分けることができる。これらのマーカーの相違は機能の違いも包含している。CD68 抗体陽性クッパー細胞は細菌の貪食作用を主に担当し、CD11b 抗体陽性細胞は、骨髄からリクルートされ、炎症部位で TNF- α や IL-12 のサイトカイン産生に関与することが示唆されている。

機能の異なるクッパー細胞の存在率の変化に関する情報を得るため、フローサイトメトリーによるクッパー細胞の表現形の割合を調べた結果、F4/80 陽性細胞は HF 群に比べ、HFR 群で有意に増加し、CD68 陽性細胞である細胞も有意に増加した。一方、CD11b 陽性細胞はほぼ同等の割合であることが分かり、免疫染色の結果と一致する結果となった(図 9)。以上の結果から、レスベラトロールの摂取により、貪食作用の機能を持つクッパー細胞が増えた。

(6) TNF- α 分泌と mRNA の発現

上記の結果から、HFR 群で CD11b の存在比率が減少していることが推定された。そこで、MNCs を培養し、分泌する TNF- α 量を確認した。HF 群で

は有意に HFR 群よりも TNF- α の分泌量が多いことが明らかとなった(図 10)。

更に In situ hybridization によって、組織での TNF- α mRNA の発現を確認したところ、HFR 群(図 11B)では、HF 群(図 11C)よりも TNF- α mRNA の発現量が低減していた。

以上の結果から、レスベラトロール摂取によって、TNF- α の発現が減少し炎症性サイトカインの分泌が減少していることが明らかとなった。

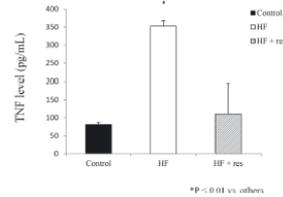


図 10 . TNF- α の分泌量

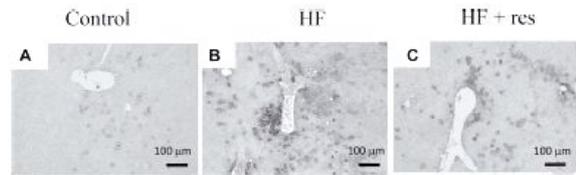


図 11. TNF- α mRNA の発現量

(7) CD68 陽性クッパー細胞の脂肪滴 (ADFP) への貪食作用の可能性

次に、CD68 陽性細胞の増加が ADFP タンパク質の発現減少に関連があるのかを検討するために、組織上で ADFP と CD68 陽性細胞の二重免疫染色を行なった(図 12)。その結果、HFR 群では、CD68 陽性クッパー細胞が ADFP と同じ部位に局在していることが観察された(図 12C, F)。HF 群(図 12B, E)やコントロール群(図 12A, D)では観察されない現象であった。この結果から、レスベラトロールにより増加した CD68 陽性クッパー細胞は、脂肪滴膜を貪食し、直接的に脂肪滴を減少している可能性が示唆された。しかし、この点を明確にするためには、レスベラトロールにより増加した CD68 陽性クッパー細胞の貪食能の活性化や貪食後細胞に ADFP が存在するかなどの研究がさらに必要である。

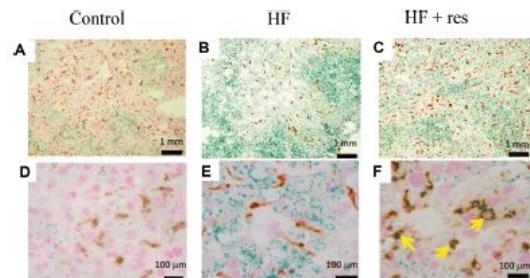


図 12. CD68 陽性クッパー細胞(茶色)と ADFP タンパク質(緑色)の二重免疫染色。コントロール群(Ax20, Dx100), HF 群(Bx20, Ex100), HFR 群(Cx20, Fx100)。

以上の結果から結論として以下のことが明らかとなった。

レスベラトロール摂取により、肝臓中の脂肪量は低減し、脂肪滴サイズも縮小することから脂肪肝の改善に寄与している。

レスベラトロールを摂取しても肝臓中に蓄積する中性脂肪の構造は変化しない。

レスベラトロール摂取によって、肝臓中の CD68 陽性クッパー細胞が増加し、これが脂肪滴を貪食している可能性が示唆された。

レスベラトロール摂取すると炎症性サイトカイン TNF- が低減する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

K Nishikawa, K Iwaya, M Kinoshita, Y Fujiwara, M Akao, M Sonoda, S Thiruppathi, T Suzuki, S Hiroi, S Seki, T Sakamoto. “Resveratrol increases CD68+ Kupffer cells co-localized with adipose differentiation-related protein (ADFP) and ameliorates high-fat-diet-induced fatty liver in mice.” *Mol Nutr Food Res.* 59. pp.115-1170, 2015(査読あり)

K Nishikawa, M Hashimoto, Y Itoh, S Hiroi, A Kusai, F Hirata, T Sakamoto, K Iwaya “Detection of changes in the structure and distribution map of triacylglycerol in fatty liver model by MALDI-SpiralTOF.” *FEBS Open Bio* 4. pp.179-184. 2014.(査読あり)

〔学会発表〕(計 5 件)

S Hiroi, K Iwaya, K Nishikawa, Y Katsurada, 他 4 名 「レスベラトロールを添加したマウス脂肪肝モデルを用いた triacylglycerol の可視化」第 104 回日本病理学会総会 P1-248 (2015-04-30, 名古屋)

K Nishikawa, M. Hashimoto, Y. Itoh, S. Hiroi, T. Sakamoto, K. Iwaya. “Resveratrol ameliorates fatty liver by reducing the size of lipid droplet without changing liver fat species.” *FEBS Journal* 281, Suppl. 1, p597 2014 年 9 月 3 日 (ウィーン)

K Nishikawa, Kinoshita M, Iwaya K, Sakamoto T, Seki S. “Resveratrol increases CD68 positive Kupffer cells with phagocytic activity to lipid droplets and ameliorates high-fat diet induced fatty liver in mice.” 第 42 回日本免疫学会総会 学術集会記録 2013e-0717. 2013 年 12 月 12 日 (千葉)

西川可穂子、橋本将弘、久保歩、阪本敏久、岩屋啓二 「食餌性レスベラトロールが肝臓に蓄積する中性脂肪へ与える影響」第 67 回日本栄養・食糧学会大会 講演要旨集 p211 (3K-10). 2013 年 5 月 26 日 (名古屋)

K Nishikawa, M Kinoshita, K Iwaya, Y Fujiwara, T Sakamoto, S Seki. “Resveratrol ameliorates high fat diet-induced fatty liver with alteration of Kupffer cell subset in mice.” *Immunology* 2013.5.3-7. P1106 (Honolulu)

〔図書〕(計 1 件)

シリーズ 「おもしろサイエンス 機能性野菜の科学」日刊工業新聞社 佐竹元吉監修 西川可穂子 120 頁 (一部執筆担当)

6. 研究組織

(1)研究代表者

西川 可穂子 (Nishikawa Kahoko)

中央大学商学部・教授

研究者番号: 20345416

(2)研究分担者

関 修司 (Seki Shuji)

防衛医科大学校免疫微生物学・教授

研究者番号: 80531392

木下 学 (Kinoshita Manabu)

防衛医科大学校免疫微生物学・準教授

研究者番号: 70531391

岩屋 啓一 (Iwaya Keiichi)

公益財団法人佐々木研究所 病理部病理診断科・部長

研究者番号: 50312012

小野 聡 (Ono Satoshi)

東京医科大学八王子医療センター特定集中治療部・教授

研究者番号: 30531355

藤原 葉子 (Fujiwara Yoko)

お茶の水女子大学生生活科学部 栄養学科・教授

研究者番号: 50293105

阪本 敏久 (Sakamoto Toshihisa)

防衛医科大学校病院 救急部・部長

研究者番号: 50178571