

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26282191

研究課題名(和文) 遺伝子レスキューマウスの解析によるNASHを制御する組織・細胞Nrf2の役割解明

研究課題名(英文) Elucidation of role of tissue or cellular Nrf2 in regulating NASH onset and progression using genetically modified mice.

研究代表者

正田 純一 (SHODA, JUNICHI)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：90241827

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：p62およびNrf2遺伝子の二重欠損マウス(DKO)マウスは、通常食飼育下で過食肥満とともにNASHを発症する。そこで、本マウスのNASH発症機序を腸管とKupffer細胞に主眼をおき解析した。腸内細菌叢の解析より、DKOでグラム陰性菌が増加しており、糞便及び血清中LPS濃度も増加していた。また、腸管透過性はNrf2-KO、DKOで亢進していた。DKOのKupffer細胞は炎症性サイトカインの発現レベルは増大していた。DKOのNASH発症には、p62欠損に起因する腸内グラム陰性菌の増加と、Nrf2欠損に起因する腸管上皮バリア機能の脆弱化により、LPSの肝への流入量が増加することが重要である。

研究成果の概要(英文)：p62:Nrf2 double knockout mice (DKO) fed with normal diet develop spontaneous NASH in association with mature-onset hyperphagic obesity. Therefore, to elucidate the onset mechanism of NASH, we focused interests on the intestines and Kupffer cells. In the analysis of intestinal microflora, the number of gram-negative bacteria species was increased in DKO and the serum and fecal LPS concentrations were also increased. The intestinal permeability was increased in Nrf2-KO mice and DKO. The inflammatory cytokine production was increased in the Kupffer cells. It is likely that the onset mechanism of NASH is attributed to an increase in gram-negative bacteria species due to p62 deficiency and a weakness of intestinal barrier function due to Nrf2 deficiency, which in turn let an increased influx of LPS into the liver.

研究分野：肝臓病学

キーワード：肥満 脂肪性肝炎 転写因子 酸化ストレス エンドトキシン 遺伝子改変マウス

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、慢性的運動不足と食生活の欧米化によって本邦の肥満人口が増加しており、それに伴い顕著な増加を示している疾患が非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) である (Ludwig et al., 1998). 日本では 200 万人以上が NASH を罹患していると推定され今後も増加することが予想される。また NASH の一部は肝硬変、肝癌まで進行するため、NASH は慢性肝疾患における最大の問題になると考えられる。このため、NASH 改善に有効な予防と治療法が強く要望されており、その発症機序の解明は社会的貢献度が大きい。

(2) しかしながら、NASH 発症機序の詳細なメカニズムについては未だ明らかになっていない。従来、NASH モデル動物としてはメチオニン・コリン欠乏食投与による食餌誘導性モデル (Zhang et al., 1999) や肝細胞特異的 nuclear factor erythroid 2-related factor 1 (Nrf1) 欠損マウスなどが知られているが、これら従来のモデル動物はヒト NASH と異なり、メタボリックシンドロームを背景とせず体重が減少するものや若齢時から急激に病態が進展するものなど、ヒトの病態とは乖離しているという問題点があり、NASH の発症機序が明確にならない一因となっている。

2. 研究の目的

本研究では、新しいモデルマウスとしてヒト NASH に非常に類似した病態を呈する *p62 : Nrf2* 遺伝子二重欠損マウス (double knockout mouse: DKO) を作製し、臓器連関の観点より肝と腸管、内臓脂肪の解析を行い、NASH の発症メカニズムについて探索した。

3. 研究の方法

(1) 野生型、*Nrf2*-KO、*p62*-KO、DKO マウスの肝臓、腸管、内臓脂肪の病理学的解析を経時的に行った。

(2) 各系統のマウスの臓器より mRNA を抽出し遺伝子発現レベルを解析した。

(3) 腸管の解析として、次世代シーケンサーによる腸内細菌叢の解析、腸管透過性試験、糞便中リポ多糖 (lipopolysaccharide; LPS) 濃度の測定を行った。

(4) 肝臓のマクロファージである Kupffer 細胞の炎症性サイトカインの発現量解析や貪食能試験を行った。

(5) *In vitro* 解析として、CRISPR-Cas9 システムを用い、各遺伝子を欠損した Caco-2 (腸管上皮細胞)、Raw264.7 (マクロファージ) を作成した。Caco-2 ではバリア機能を、Raw264.7 では LPS による炎症応答反応を評価し、NASH 発症機序における各遺伝子の機能について検討した。

4. 研究成果

(1) DKO マウスは、通常食飼育下において加齢とともに著大な体重増加が見られ、ヒト

NASH と同様にインスリン抵抗性、2 型糖尿病、高レプチン血症を背景とし、病態が進展した。

(2) 肝臓では、約 10 週齢以降単純性脂肪肝、32 週齢で炎症細胞浸潤、脂肪性肝炎の病理組織像を呈し、50 週齢では病態がより進展して強い線維化像を示した (図 1)。

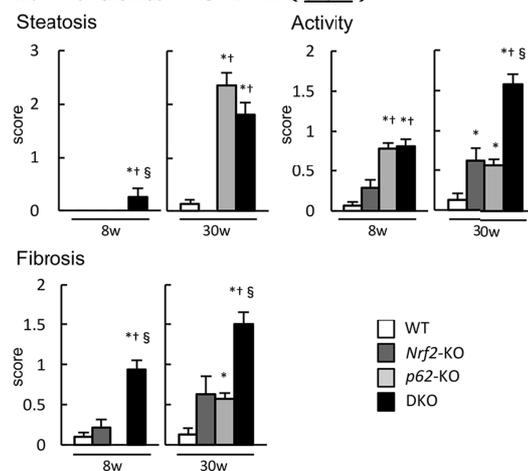


図 1: 肝病理組織の評価

(3) 糞便中 LPS 濃度は *p62*-KO、DKO マウスにおいて野生型に比べ有意に増加していた。一方、血清中 LPS 濃度は DKO マウスでのみ増加していた。腸内細菌叢は DKO マウスでグラム陰性菌の割合が増加しており、次世代シーケンスによる PCoA 解析では、WT と DKO マウス間の著名な相違性が見られた。科レベルの相違として、グラム陰性菌 *Porphyromonadaceae* と *Paraprevotellaceae* の DKO における増加が見出された。

(4) FITC デキストランの腸管透過性は *Nrf2*-KO、DKO マウスにおいて有意に亢進していた (図 2)。Nrf2 欠損 Caco-2 細胞では、タイトジャンクションタンパク質 zo-1 の発現が低下しており、バリア機能の低下が見られた (図 3)。

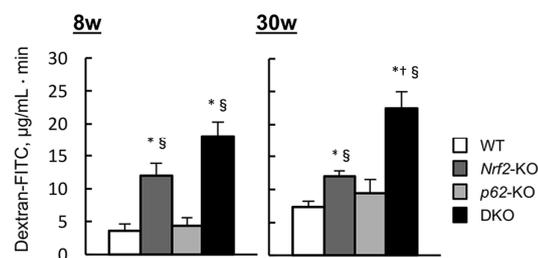


図 2: 腸管透過性の測定

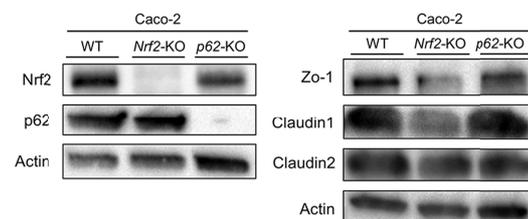


図 3: 腸管上皮細胞におけるタイトジャンク

シオンタンパクの発現レベル

(5) DKO マウスの Kupffer 細胞は, MRI のよる解析の結果, 野生型と比べ SPIO の貪食作用が減弱していた. 一方, M1 陽性率, 炎症性サイトカインの発現レベルは増大していた(図4). また, Raw264.7 細胞の LPS による炎症反応は, 低容量 LPS 添加時では *Nrf2*-KO, DKO マウスで野生型と比べ NF- κ B の活性化および *TNF- α* , *IL-1 β* の mRNA レベルの増悪がみられた. 高容量 LPS 添加時は野生型と比べ *p62* 欠損により炎症反応が増悪し, *Nrf2*-KO, DKO マウスではさらに著しい増悪が認められた(図5).

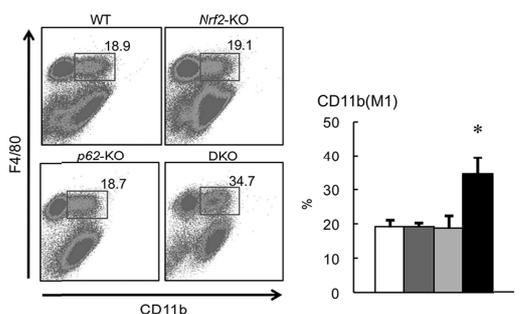


図4

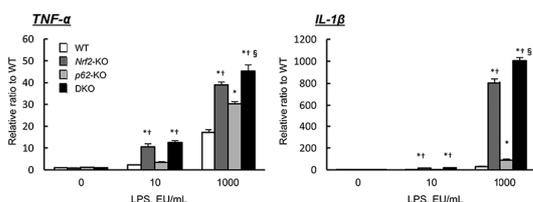


図5: Kupffer 細胞における表現形質の変化

(6) DKO マウスでは若齢時より, *Nrf2* 欠損による腸管のバリア機能低下, Kupffer 細胞の LPS に対する貪食作用の減弱, 過剰な炎症反応が生じていた. さらに, *p62* 欠損による LPS 産生の増大が同時に進行することで NASH へと進展が加速されると推察された.

(7) DKO マウスの NASH には, Kupffer 細胞, 腸管上皮の各異常とそれらの連関による LPS に対する生体の防御機構の脆弱化と炎症反応の増幅が重要な因子であると考えられた. 食事療法と運動療法以外に有効な治療法が確立されていない NASH に対し, 本 DKO マウスを用いることで, 画期的な治療薬の開発に繋がる可能性がある.

(本研究の成果は論文作成中である).

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計19件)

- (1) Yamaguchi T, Yokoyama Y, Ebata T, Matsuda A, Kuno A, Ikehara Y, Narimatsu H, Shoda J, Nagino M. Verification of WFA-sialylated MUC1 as a sensitive biliary biomarker for human biliary tract cancer. *Anal Sug Oncol* 23: 671-7, 2016. (査読有)
- (2) Shoda J, Matsuda A, Shida T, Yamamoto M, Nagino M, Tsuyuguchi T, Yasaka T, Tazuma S, Uchiyama K, Unno M, Ohkohchi N, Nakanuma Y, Kuno A, Narimatsu H. Wisteria floribunda Agglutinin-Sialylated Mucin Core Polypeptide 1 is a Sensitive Biomarker for Biliary Tract Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multicenter Study. *J Gastroenterology* 52: 218-228, 2016. (査読有)
- (3) Oh S, So R, Shida T, Matsuo T, Kim B, Akiyama K, Isobe T, Okamoto Y, Tanaka K, Shoda J. High-intensity aerobic exercise improves both hepatic fat content and stiffness in sedentary obese men with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled study. *Sci Rep* 7: 43029, 2017. (査読有)
- (4) Ito S, Kimura S, Warabi E, Kawachi Y, Yamatoji M, Uchida F, Ishibashi-Kanno N, Yamagata K, Hasegawa S, Shoda J, Tabuchi K, Sakai S, Bukawa H, Sekido M, Yanagawa T. *p62* modulates the intrinsic signaling of UVB-induced apoptosis. *J Dermatol Sci* 74: 9-17, 2016. (査読有)
- (5) Oh S, Shida T, Ikeda A, Maruyama T, Eguchi K, Isobe T, Okamoto Y, Arai E, Shiba N, Shoda J. Therapeutic effect of hybrid training of voluntary and electrical muscle contractions on middle-aged obese women with NAFLD: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag* 11: 371-80, 2015. (査読有)
- (6) Oh S, Tanaka K, Chiaki K, Tsujimoto T, So R, Shida T, Shoda J. Total Volume of Moderate-Vigorous Physical Activity a Week is an Important Factor Improving the Pathophysiology of Obesity-Related Liver Disease. *Hepatology* 61: 1205-15, 2015. (査読有)
- (7) Matsuda A, Kuno A, Nakagawa T, Ikegara Y, Irimura T, Yamamoto M, Nakanuma Y, Miyoshi E, Nakamori S, Nakanishi H, Viwatthanasittiphong C, Strivatanakul P, Miwa M, Shoda J, Narimatsu H. Highly sensitive measurement of qualitative changes in glycosylation of mucin 1 for serodiagnosis of cholangiocarcinoma. *Anal Chem* 87:

- 7274-81, 2015. (査読有)
- (8) Horie M, Warabi E, Komine S, Oh S1, Shoda J. Cytoprotective Role of Nrf2 in Electrical Pulse Stimulated C2C12 Myotube. *PLoS One* 10: 12, 2015. (査読有)
- (9) Onuki K, Sugiyama H, Ishige K, Kawamoto T, Ota T, Ariizumi S, Yamato M, Kadota S, Takeuchi K, Ishikawa A, Onodera M, Onizawa K, Yamamoto M, Miyoshi E, Shoda J. Expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in the subserosal layer correlates with postsurgical survival of pathological tumor stage 2 carcinoma of the gallbladder *J Gastroenterol* 49: 702-714, 2014. (査読有)
- (10) Ito T, Kimura S, Seto K, Warabi E, Kawauchi Y, Shoda J, Tabuchi K, Yamagata K, Hasegawa S, Bukawa H, Ishii T, Yanagawa T. Peroxidoxin I plays a protective role against UVA irradiation through reduction of oxidative stress *J Dermatol Sci* 74: 9-17, 2014. (査読有)
- (11) Suzuki H, Roa JC, Kawamoto T, Ishige K, Shoda J, Wistuba II, Li D, Thomas MB. Expression of insulin-like growth factor receptor (IGFR) as a useful biomarker for predicting prognosis in biliary tract cancer patients *Mol & Clin Oncol* 3: 464-470, 2015. (査読有)
- (12) Seto K, Shoda J, Horibe T, Warabi E, Kohno M, Yanagawa T, Bukawa H, Nakanuma Y, Kawakami Y. Interleukin-4 receptor α -based hybrid peptide effectively induces antitumor activity in biliary tract cancer cells *Int J Hepatol* 584650: 584650, 2014. (査読有)
- (13) Oh S, Shida T, Ikeda A, Maruyama T, Eguchi K, Isobe T, Okamoto Y, Arai E, Shiba N, Shoda J. Therapeutic effect of hybrid training of voluntary and electrical muscle contractions on middle-aged obese women with NAFLD: a pilot study *Ther Clin Risk Manag* 11: 371-380, 2014. (査読有)
- (14) Oh S, Tanaka K, Tsujimoto T, So R, Eto M, Shoda J. Regular Exercise Coupled to Diet Regimen Accelerates Reduction of Hepatic Steatosis and Associated Pathological Conditions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease *Metabolic Syndrome & Related Disorders* 12, 290-298, 2014. (査読有)
- (15) Miyahara N, Ishida H, Ueda T, Kawamoto T, Akimoto Y, Kawakami H, Irimura T, Shoda J. Interaction of Muc4 and ErbB2 in a transgenic mouse model of gallbladder carcinoma: potential pathobiological implications *Oncol Rep* 32, 1796-1802, 2014. (査読有)
- (16) Oh S, Shida T, Onozuka T, Maruyama T, Eguchi K, Isobe T, Okamoto Y, Someya N, Tanaka K, Tozawa A, Arai E, Shoda J. Acceleration training for management of non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study *Ther Clin Risk Manag* 10: 925-936, 2014. (査読有)
- (17) Oh S, Tanaka K, Noh J, So R, Tsujimoto T, Sasai H, Kim M, Shoda J. Abdominal obesity: causal factor or simply a symptom of obesity-related health risk *Diabetes, Metab Syn & Obesity* 7: 289-296, 2014. (査読有)
- (18) Kawamoto T, Thomas M, Yamashita-Kashima Y, Shu S, Ishikura N, Ariizumi S, Yamamoto M, Kurosaki K, Shoda J. Overexpression and Gene Amplification of HER1, HER2 and HER3 in Biliary Tract Carcinomas and the Possibility for Therapy with a HER2-Targeting Antibody Pertuzumab *J Gastroenterol* 50: 467-479, 2015. (査読有)
- (19) Okamoto Y, Kemp GJ, Isobe T, Sato E, Hirano Y, Shoda J, Minami M. Changes in diffusion tensor imaging (DTI) eigenvalues of skeletal muscle due to hybrid exercise training *Magnetic Resonance Imaging Magnetic Resonance Imaging* 32: 1297-1300, 2014. (査読有)
- 〔学会発表〕(計 30 件)
- (1) 正田純一 認定指導医養成講座1 胆石の自然史 日本胆道学会学術集会(招待講演) 2016年09月29日~2016年09月30日 横浜プリンスホテル, 神奈川, 横浜市.
- (2) 秋山健太郎, 藤 栄治, 正田純一 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)自然発症マウスにおける Kupffer 細胞の表現形質の変化と発症機序との関連性. 第 102 回日本消化器病学会総会 2016年04月21日~2016年04月23日 京王プラザホテル, 東京, 新宿区.
- (3) 志田隆史, 秋山健太郎, 内田文彦, 蘇 リナ, 呉 世昶, 田中弘教, 飯島尋子, 正田純一. NAFLD に随伴する中高度肥満と糖尿病が Kupffer 細胞機能に及ぼす影響と運動療法の効果 第 102 回日本消化器病学会総会 2016年04月21日~2016年04月23日 京王プラザホテル, 東京, 新宿区.
- (4) 蘇 リナ, 田中喜代次, 正田純一. 非アルコール性脂肪性肝疾患に効果的な運動プログラムの検討—前向きランダム化比較試験より— 第 52 回日本肝臓学会総会 2016年05月19日~2016年05月20日 ホテルニューオータニ幕張, 千葉, 千葉市.
- (5) 呉 世昶, 石原瑞穂, 志田隆史, 正田純一. 骨格筋が非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における代謝病態因子に及ぼす影響 第 52 回日本肝臓学会総会 2016年05月19日~2016年05月20日 ホテルニューオータニ幕張, 千葉, 千葉市.
- (6) 呉 世昶, 志田隆史, 正田純一 スポーツ医

- 学より診た NAFLD 肥満者における運動療法の有用性 第 24 回 日本消化器関連学会週間 2016 年 11 月 03 日～2016 年 11 月 06 日 神戸国際会議場, 兵庫, 神戸市.
- (7) Kentaro Akiyama, Eiji Warabi, Kosuke Okada, Syunnichi Ariizumi, Masakazu Yamamoto, Junnichi Shoda. p62:Nrf2 double knockout mice develop steatohepatitis through the serum endotoxin overload. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver(国際学会) 2016 年 02 月 23 日～2016 年 02 月 23 日 新高輪プリンスホテル, 東京, 品川区.
- (8) Miho Ikeuchi, Eiji Warabi, Tsugumi Nagaoka, Syunichi Ariizumi, Masakazu Yamamoto, Junichi Shoda. The effect of female hormones on NAFLD in p62 knockout mice. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (国際学会) 2016 年 02 月 23 日～2016 年 02 月 23 日 新高輪プリンスホテル, 東京, 品川区.
- (9) 秋山健太郎, 藤 栄治, 岡田浩介, 正田純二. p62: Nrf2 遺伝子二重欠損マウスは血清中エンドトキシンが増加し, 脂肪性肝炎を発症する. 第 88 回日本生化学会大会 2015 年 12 月 08 日～2015 年 12 月 10 日 神戸国際会議場, 兵庫, 神戸市.
- (10) 秋山健太郎, 池内美穂, 青山 希, 藤 栄治, 正田純一 NASH 自然発症モデルマウスの腸内環境よりみた疾病病態の解析と発症機序の解明. 第 19 回日本肝臓学会総会大会 2015 年 10 月 08 日～2015 年 10 月 09 日 東京フォーラム, 東京, 千代田区.
- (11) 秋山健太郎, 池内美穂, 青山 希, 藤 栄治, 正田純一 非アルコール性脂肪性肝炎自然発症モデルマウスにおける腸内環境の変化と NASH 発症機序の解明 第 51 回日本肝臓学会総会 2015 年 05 月 18 日～2015 年 05 月 19 日 日航ホテル熊本, 熊本, 熊本市.
- (12) 秋山健太郎, 池内美穂, 青山 希, 藤 栄治, 正田純一 NASH 自然発症マウスにおける腸内環境の変化と発症機序との関係 第 101 回日本消化器病学会総会 2015 年 04 月 23 日～2015 年 04 月 25 日 仙台国際会議場, 宮城, 仙台市.
- (13) 池内美穂, 藤 栄治, 柳川 徹, 石井哲郎, 正田純一 雌性 p62 遺伝子欠損マウスの表現型の解析と中高齢女性におけるメタボリック症候群の発症機序の解明 第 51 回日本肝臓学会総会 2015 年 05 月 18 日～2015 年 05 月 19 日 日航ホテル熊本, 熊本, 熊本市.
- (14) 池内美穂, 藤 栄治, 正田純一 雌性 p62 遺伝子欠損マウスの表現型の解析-女性ホルモンの過食肥満と肝脂肪化に及ぼす影響の検討 第 19 回日本肝臓学会総会大会 2015 年 10 月 08 日～2015 年 10 月 09 日 東京フォーラム, 東京, 千代田区.
- (15) 池内美穂, 藤 栄治, 長岡亜実, 秋山健太郎, 正田純一 Mx p62/Sqstm1 遺伝子欠損マウスを用いた Estradiol と NAFLD との関係の解析 第 88 回日本生化学会大会 2015 年 12 月 08 日～2015 年 12 月 10 日 神戸国際会議場, 兵庫, 神戸市.
- (16) 呉 世昶, 田中喜代次, 正田純一 NAFLD 肥満者に効果的な運動療法を実践するための中高強度身体活動量の検討 第 50 回日本肝臓学会総会 2014 年 05 月 29 日～2014 年 05 月 30 日 ホテルニューオータニ, 東京, 千代田区.
- (17) 志田隆史, 小野塚太郎, 呉 世昶, 磯辺智範, 岡本嘉一, 矢藤 繁, 島野 仁, 正田純二 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における中高度肥満と糖尿病が肝病態に及ぼす影響と病態関連因子の解析 第 50 回日本肝臓学会総会 2014 年 05 月 29 日～2014 年 05 月 30 日 ホテルニューオータニ, 東京, 千代田区.
- (18) 志田隆史, 小野塚太郎, 呉 世昶, 磯辺智範, 岡本嘉一, 矢藤 繁, 島野 仁, 正田純一 肥満と糖尿病が肝脂肪化と線維化に及ぼす影響と病態関連因子の解析 第 87 回日本超音波医学会 2014 年 05 月 09 日～2014 年 05 月 11 日 パシフィコ横浜, 神奈川, 横浜市.
- (19) 呉 世昶, 田中喜代次, 正田純一 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における最適な運動療法の検討 第 100 回日本消化器病学会 2014 年 04 月 23 日～2014 年 04 月 26 日 東京フォーラム, 東京, 千代田区.
- (20) 秋山健太郎, 藤 栄治, 池内美穂, 後藤直弘, 拝師智之, 巨瀬勝美, 正田純一 p62 および Nrf2 遺伝子の二重欠損マウスにおける NASH 発症機序の解明 肝と腸管の臓器連関の観点より 第 100 回日本消化器病学会 2014 年 04 月 23 日～2014 年 04 月 26 日 東京フォーラム, 東京, 千代田区.
- (21) Isobe T, Okamoto Y, Sihda T, Hirano Y, Sato E, Shoda J. Non-invasive assessment of ectopic fat in non-alcoholic fatty liver disease using 1H-MR. The 23rd Annual Meeting of the Section of Magnetic Resonance Technologists 2014 年 05 月 10 日～2014 年 05 月 12 日 Milan, Italy.
- (22) 正田純一 肥満・生活習慣病と胆道疾患 (胆石・胆道がん) シンポジウム「生活習慣が消化器がんの発生に与える影響: 最近の知見」第 52 回日本癌治療学会 (招待講演) 2014 年 08 月 25 日～2014 年 08 月 25 日 パシフィコ横浜, 神奈川, 横浜市.
- (23) 正田純一 肥満者の肝臓, 筋肉, インスリン抵抗性: 運動の効果 シンポジウム「メデイカルフィットネス: 過去, 現在, 未来」第 69 回日本体力医学会大会 (招待講演) 2014 年 09 月 19 日～2014 年 09 月 21 日 長崎大学, 長崎, 長崎市.
- (24) 呉 世昶, 田中喜代次, 正田純一 非アルコール性脂肪性肝疾患を有する肥満者に

- おける新しいレジスタンス運動の臨床的有用性 第18回日本肝臓学会大会 2014年10月23日~2014年10月26日神戸国際会議場,兵庫,神戸市.
- (25) 秋山健太郎, 藤 栄治, 正田純一 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)自然発症モデルマウスにおける腸肝相関からみた病態評価と機序の解明 第18回日本肝臓学会大会 2014年10月23日~2014年10月26日神戸国際会議場,兵庫,神戸市.
- (26) 吳 世昶, 田中喜代次, 蘇 リナ, 加藤千晶, 澤井朱美, 正田純一 NAFLD 肥満者における中高強度身体活動量の増加が血中脂肪酸組成に及ぼす影響について 第18回日本肝臓学会大会 2014年10月23日~2014年10月26日神戸国際会議場,兵庫,神戸市.
- (27) 蘇 リナ, 志田隆史, 正田純一 非アルコール性脂肪性肝疾患における新規筋由来生理活性物質 Irisin の分泌動態と病態因子との関連性 第40回日本肝臓学会東部会 2014年11月27日~2014年11月28日京王プラザホテル,東京,新宿区.
- (28) Oh S, Shida T, So R, Tsujimoto T, Tanaka K, Shoda J. Moderate-Vigorous Physical Activity (MVPA) Volume in a Week is an Important Factor for Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Retrospective Study. The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2014年11月07日~2014年11月11日 Boston, U.S.A..
- (29) Akiyama K, Warabi E, Okada K, Ikeuchi M, Kose K, Shoda J. Deletion of both p62 and Nrf2 spontaneously leads to development of steatohepatitis in mice. The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2014年11月07日~2014年11月11日 Boston, U.S.A..
- (30) So R, Oh S, Shida T, Tanaka K, Shoda J. Irisin is associated with physical activity and hepatic steatosis in non-alcoholic fatty disease patients. The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2014年11月07日~2014年11月11日 Boston, U.S.A..

〔図書〕(計8件)

- (1) 川本 徹, 山本雅一, 正田純一 メディカルビュー社 肝胆膵 HER family: 肝内胆管癌の potential drug targets 107-114, 2016.
- (2) Shoda J, Warabi E, Okada K, Yamamoto M. Springer New Horizon of Herbal Medicines 207-224, 2016.
- (3) 正田純一 日本臨床 胆管細胞がんの疫学最近肝臓学 65-71, 2015.
- (4) 正田純一 日本臨床 生活習慣と胆道癌膵癌・胆道癌 814-818, 2015.
- (5) 正田純一 中外医学社(東京) 胆汁酸とその分画 新・検査値のみかた 218-19, 2015.

- (6) 正田純一 中外医学社(東京) 生活習慣と胆道癌-胆管癌集団発症への対策も含めて Annual Review 消化器 2014 258-262, 2014.
- (7) 正田純一, 田中喜代次 体力科学 肥満・生活習慣病と肝胆道疾患, 運動による予防と治療 総ページ数 158, 2014.
- (8) Shoda J, Ohkohchi N. NOVA Science Publishers Epidemiology and Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. In: Hepatocellular Carcinoma 1-23, 2014.

〔産業財産権〕

○取得状況(計1件)

名称: 非アルコール性脂肪性肝炎および肝腫瘍自然発症モデルとしての p62 : Nrf2 遺伝子二重欠損マウスおよび該マウスを用いた方法

発明者: 藤 栄治, 正田純一, 岡田浩介, 柳川 徹, 山本雅之

権利者: 国立大学法人 筑波大学

種類: 発明特許

番号: 第 6020791

取得年月日: 平成 28 年 10 月 14 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

正田 純一 (SHODA Junichi)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号: 90241827

(2)研究分担者

柳川 徹 (YANAGAWA Toru)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号: 10312852

酒井 俊 (SAKAI Satoshi)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号: 30282362

磯辺 智範 (ISOBE Tomonori)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号: 70383643

藤 栄治 (WARABI Eiji)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号: 70396612