

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 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：26293297

研究課題名(和文) 遺伝子レスキューマウス解析による肥満肝発癌を制御する組織・細胞Nrf2の役割解明

研究課題名(英文) The regulatory role of Nrf2 in pathogenesis and carcinogenesis of NASH using gene rescued mice

研究代表者

石毛 和紀 (ISHIGE, Kazunori)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：20597918

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)：ヒトNASHに類似するSqstm1/Nrf2遺伝子二重欠失マウス(DKO)を用いてNASH発症メカニズムを臓器連関の観点から探索した。DKOマウスでは、肝クッパー細胞のLPS感受性亢進、細菌叢変化による腸管内のLPS産生増加と腸管透過性亢進による血清LPS増加、内臓脂肪による炎症シグナルなど、多臓器のネットワークが関与するLPSを中心とした免疫反応と炎症シグナルの活性化がNASHの発症進展に重要な役割を果たしていると推測された。今後、臓器特異的Nrf2レスキューマウスの表現型をDKOマウスと比較解析し、各臓器のNASHへの病態や炎症シグナル活性化への関連を探索していく予定である。

研究成果の概要(英文)：We generated Sqstm1 and Nrf2 double knockout (DKO) mice as the noble NASH animal model. We revealed the mechanism for the development of steatohepatitis in DKO mice as follows: (1) Deficiency of Nrf2 led to hypersensitivity to endotoxin of Kupffer cells and resulted in the inflammatory response in the DKO livers. (2) Acceleration of intestinal permeability which was caused by down-regulation of Zo-1 and Claudin1 in Nrf2 deficiency and increased endotoxin from intestinal microbiota by Sqstm1 deficiency led to an overload of serum endotoxin. (3) These hyper-endotoxemia drove inflammatory signaling in livers directly, and also led to inflammation of adipose tissue. (4) These enhanced inflammatory signaling could cause progression of steatohepatitis in DKO livers. We plan to compare DKO and Nrf2 gene rescued mice, and explore the detail of the mechanism for development of NASH and the carcinogenesis in contribution of each organ in the near future.

研究分野：消化器内科

キーワード：生活習慣病 脂肪性肝炎 肝癌 遺伝子改変マウス

1. 研究開始当初の背景

- (1) 肥満者の約3割,すなわち本邦の約1000万人は非アルコール性脂肪性肝疾患 (Nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) と称される脂肪肝を伴う慢性進行性の肝障害に罹患している. NAFLDの10-20%には肝硬変,肝癌へ進行するNASHが含まれ,積極的な医療介入が必要である.
- (2) 単純性脂肪肝を基に炎症,線維化を来すNASHへの進展機序は未解明であるが,全身の脂肪酸エネルギー代謝異常による肝細胞への脂肪沈着,脂肪毒性に加え,腸内細菌叢異常,内臓脂肪からの炎症シグナル,小胞体ストレスや酸化ストレスなど肝のみならず全身の多様な因子が関与する「Multiple parallel hits hypothesis」が提唱され支持されている (Hepatology, 2010).
- (3) NASHの発症進展メカニズムを探索するためには良質な動物疾患モデルが必要不可欠である.しかし,従来のNASH病態動物は,メタリックシンドロームを伴わなかったり,若年時から急激に病変が進展するなど,ヒトの病態とは乖離していた.
- (4) 我々はヒトNASHに類似し,通常食の過食による肥満と単純性脂肪肝からNASHを発症し,肝発癌を随伴する*Sqstm1/Nrf2* 遺伝子二重欠失マウスを作製した.

2. 研究の目的

- (1) ヒトNASHに類似する*Sqstm1/Nrf2* 遺伝子二重欠失マウスを用いて,多因子が発症に関与するNASH病態を臓器ネットワークの観点から,肝のみならず腸管,内臓脂肪の解析を行い,NASH発症メカニズムを探索する.
- (2) *Sqstm1/Nrf2* 二重欠失マウスをベースに,肝,腸管,内臓脂肪,骨髄細胞の組織特異的*Nrf2* レスキューマウスを作製し,各レスキューマウスと全身欠失マウスを比較観察する.NASHと肝発癌を制御する*Nrf2* について,組織別に発現の重要性の観点より考察する.

3. 研究の方法

- (1) 動物実験:野生型(WT),*Nrf2* 欠失,*Sqstm1* 欠失,*Sqstm1/Nrf2* 二重欠失(DKO)の8週齢,30週齢マウスより,血液,肝臓,腸管,内臓脂肪,糞便を採取した.
- (2) 生化学的検討:空腹時血糖と血中インスリンよりHOMA-IRを算出し,インスリン抵抗性の指標とした.血中と糞便中のLPS濃度をPyrochrome LAL kitを用いて測定した.
- (3) 腸内細菌叢:各種マウスの腸内細菌を糞便のPCRで比較解析した.
- (4) 腸管透過性試験:各種マウスの絶食後に,FITC デキストラン 0.5mg/kg を経口投与し,経時的に血中のFITC デキストランの濃度を測定した.
- (5) 臓器の炎症シグナル活性化:各種マウスの肝および内臓脂肪からmRNAを抽出し,定量的PCRで炎症シグナル(TNF- α , IL-1 β ,

IL-6)を解析した.

- (6) クッパー細胞の機能解析:各種マウス肝からコラゲナーゼ灌流により非実質細胞を分取し,FACSによりクッパー細胞を分離後,LPS投与による炎症細胞シグナル活性化を定量的PCRで解析した.
- (7) マクロファージの*Sqstm1*および*Nrf2* ノックアウトによる自然免疫機能解析:CRISPR/Cas9システムを用いてRAW264.7細胞の*Sqstm1*および*Nrf2*をノックアウトし,定常状態およびLPS投与後の炎症シグナルを定量的PCRおよびImmunoblotで解析した.
- (8) 腸管細胞の*Sqstm1*および*Nrf2* ノックアウトによる腸管バリア機能の解析:CRISPR/Cas9システムを用いてCaco2細胞の*Sqstm1*および*Nrf2*をノックアウトし,タイトジャンクション蛋白発現をImmunoblotで解析した.また,Caco2細胞を0.4mmポリエチレンテレフタレート膜に播種し細胞を分化させ,電気抵抗をMillicell-ERS電気抵抗システム(Millipore)を用いて測定した.
- (9) 組織特異的*Nrf2* レスキューマウスの作製:*Nrf2* 遺伝子の第2イントロンに,*LoxP* 配列で挟まれた転写終結シグナルおよび*polyA* 付加シグナル配列を挿入したノックインマウス(*Nrf2^{K1/K1}*)を作製し,この*Nrf2^{K1/K1}*マウスを,*Sqstm1^{-/-}*マウスと交配して,*Sqstm1^{K1/K1/Nrf2^{-/-}}*マウスを得た.このマウスは,全身で*Sqstm1*および*Nrf2* 遺伝子が二重欠損しておりNASHを発症する.次に,組織特異的に*Nrf2*の発現をレスキューするために,上記*Sqstm1^{K1/K1/Nrf2^{-/-}}*マウスを,組織特異的に*Cre* リコンビナーゼを発現するマウスと交配する.これにより生まれる仔は,*Cre*が発現する組織でのみ*LoxP*で挟まれた転写終結シグナルおよび*polyA*付加シグナルが除去されるため,*Nrf2*の発現が組織特異的にレスキューされる.本研究では,腸上皮,肝細胞,脂肪細胞,骨髄系細胞(M ϕ , Kupffer細胞),特異的*Nrf2* レスキューマウスを作製するために,それぞれCK19-Cre,Albumin-Cre, α P2-Cre, *Lyz2*-Creマウスを用いた.

4. 研究成果

- (1) DKOマウスにおける血中LPS増加:8週齢では4群で差を認めなかったが,30週齢では糞便中のLPS濃度が*Sqstm1*欠失,DKOマウスで増加し,血清中LPS濃度はDKOマウスのみで有意に増加した(図1).また,DKOマウスの腸内細菌叢は,他に比較してLPSを産生するグラム陰性菌の割合が増加していた(図2).更に,*Nrf2*欠失およびDKOマウスは腸管透過性が亢進していた(図3).

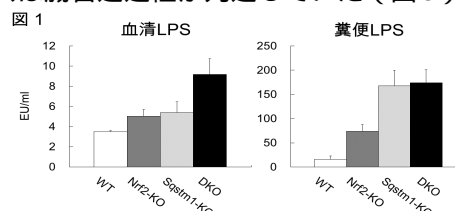
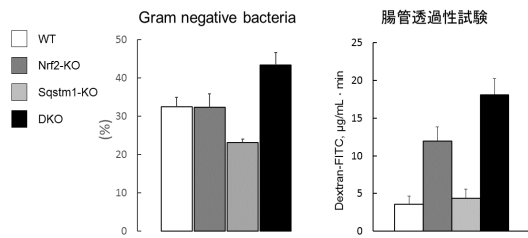
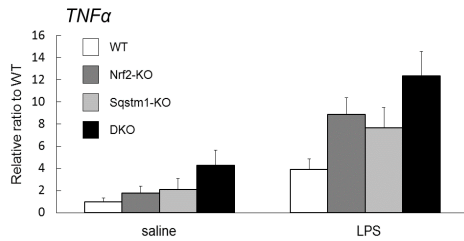


図 2



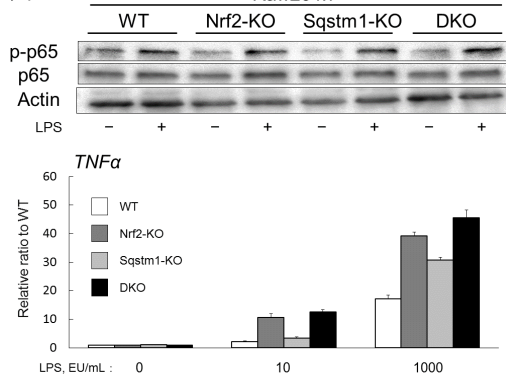
(2) DKO マウスにおける臓器炎症シグナル活性化：30 週齢の DKO マウスでは、肝および内臓脂肪における TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 などの炎症シグナル遺伝子の有意な活性化が認められた。更に、DKO マウス肝では病理学的に脂肪化・炎症などの変化が認められない 8 週齢においても炎症シグナルの活性化が有意であった。8 週齢の若年 DKO マウスから分離した初代培養クッパー細胞では、TNF- α の基礎発現および LPS 投与による反応が増加しており（図 4）、この時点で DKO マウス肝炎症シグナルが活性化していることが確認された。

図 4



(3) Nrf2 ノックアウトによる自然免疫-炎症シグナル活性化：Nrf2 をノックアウトした培養マクロファージ RAW264.7 細胞では、TNF- α および IL-1 β の基礎発現は変わらないものの、LPS 投与による発現増加-炎症シグナル活性化が有意であった。また、p65 の基礎蛋白発現は変化がないものの、Nrf2 をノックアウトした RAW264.7 細胞ではリン酸化 p65 の LPS 投与に対する発現が有意に増加していた。この変化は Nrf2 と Sqstm1 を二重に欠失させても同様に認められた（図 5）。

図 5



(4) Nrf2 ノックアウトによる腸管タイトジャンクション蛋白発現変化による透過性亢

進：Nrf2 をノックアウトした培養小腸細胞 Caco2 では、腸管タイトジャンクション蛋白である Zo-1、Claudin1 の蛋白発現が有意に低下していた（図 4）。また、Millicell-ERS 電気抵抗システムによる細胞での電気抵抗を測定すると、Nrf2 をノックアウトした Caco2 細胞では有意に低下し透過性が亢進していた（図 5）。

(5) 組織特異的 Nrf2 レスキューマウスの作製：全身での Sqstm1 と Nrf2 遺伝子二重欠損

図 6

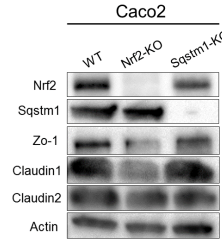
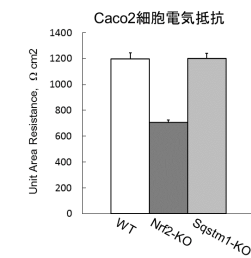


図 7



下において、組織特異的に Nrf2 の発現をレスキューするために、現在 Sqstm1^{K1/K}/Nrf2^{-/-} マウスを、組織特異的に Cre リコンビナーゼを発現するマウスと交配している。今後、腸上皮、肝細胞、脂肪細胞、骨髄系細胞（M ϕ 、Kupffer 細胞）の臓器特異的 Nrf2 レスキューマウスを繁殖させ DKO マウスと比較解析し、表現型を比較する予定である。

以上の結果から、DKO マウスの NASH 発症進展には、以下のメカニズムが推測される。

病理学的に NASH が発症する以前から肝の炎症シグナルが活性化していること、Nrf2 欠失がマクロファージの LPS の感受性を増加させることより、まず、肝臓へ流入してくる LPS により DKO のクッパー細胞の炎症が惹起され、若齢から存在するインスリン抵抗性がその炎症を加速させる。Sqstm1 欠失により糞便中のグラム陰性菌が増加し腸管内の LPS 産生が増加し、さらに Nrf2 欠失が腸管透過性を亢進させることにより、DKO マウスでは肝臓へ流入してくる LPS が増大し肝炎症を増悪させる。内臓脂肪からの炎症シグナルが肝の炎症を更に増大させる、と考えられる。これら多臓器のネットワークが関与する LPS を中心とした免疫反応と炎症シグナルの活性化が NASH 病態の発症進展に重要な役割を演じていると推測された。今後、臓器特異的 Nrf2 レスキューマウスの表現型を DKO マウスと比較解析し、各臓器の NASH への病態や全身の LPS および炎症シグナル活性化への関連を探索していく予定である。（本研究の成果は論文作成中である）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 20 件)

- (1) 高木 薫子, 長谷川 直之, 新里 悠輔, 山浦 正道, 小松 義希, 俣野 大介, 岩井 健太郎, 江南 ちあき, 石毛 和紀, 福田

- 邦明, 奈良坂 俊明, 金子 剛, 安部井 誠人, 兵頭 一之介, 溝上 裕士 陽子線による放射線性十二指腸炎からの出血に対してアルゴンプラズマ凝固法が有用であった1例 *Progress of Digestive Endoscopy* 89, 106-107, 2016. (査読無)
- (2) 田地 広明, 會田 有香, 大澤 翔, 北沢 晴奈, 中嶋 真之, 渡辺 裕子, 塩澤 利博, 中澤 健介, 増子 裕典, 小川 良子, 際本 拓未, 松野 洋輔, 川口 未央, 森島 祐子, 坂本 透, 家城 隆次, 檜澤 伸之, 石毛 和紀, 坂下 信悟, 野口 雅之, 後藤 行延, 佐藤 幸夫, 関根 郁夫 小細胞肺癌へ転化し、EGFR 遺伝子変異検索が鑑別に有用であった肺腺癌の1例 *肺癌* 56, 321-322, 2016. (査読無)
- (3) 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)
- (4) 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, 2016. (査読有)
- (5) 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)
- (6) 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)
- (7) Horie M, Warabi E, Komine S, Oh S, Shoda J. Cytoprotective Role of Nrf2 in Electrical Pulse Stimulated C2C12 Myotube. *PLoS One* 10, 12, 2015. (査読有)
- (8) 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)
- (9) 志田隆史, 磯辺智範, 吳 世昶, 上牧 隆, 岡本嘉一, 安藤浩樹, 正田純一 FibroScan502の肝脂肪量測定による非アルコール性脂肪性肝疾患の非侵襲的診断法の有用性について *日本超音波技師学会雑誌* 40, 167-173, 2015. (査読有)
- (10) 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)
- (11) 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, 2015. (査読有)
- (12) 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)
- (13) 佐野直樹, 田村孝史, 福永 潔, 高野恵輔, 山岸良匡, 正田純一, 相川達也, 大河内信弘. 茨城県における肝細胞癌疫学調査. *肝臓* 55, 771-773, 2014. (査読有)
- (14) 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)
- (15) 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)
- (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, 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)
- (18) Miyahara N, Ishida H, Ueda T, Kawamoto T, Akimoto Y, Kawakami H, DiGiovanni J, Kiguchi K, 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)
- (19) 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* 10, 1155-1161, 2014. (査読有)
- (20) 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)

〔学会発表〕(計 18 件)

- (1) Akiyama K, Warabi E, Okada K, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J. 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 International Convention Center Pamir, Tokyo, Japan
- (2) Ikeuchi M, Warabi E, Nagaoka T, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J. 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 International Convention Center Pamir, Tokyo, Japan
- (3) 佐藤 雅志, 長谷川 直之, 松田 健二, 橋本 真治, 石毛 和紀, 福田邦明, 西雅明, 川西 宣裕, 松木 康彦, 安部井 誠人, 溝上 裕士, 兵頭 一之介 胆道癌に関連した後天性血友病の2例 第52回胆道学会 2016年09月29日 新横浜プリンスホテル, 神奈川県横浜市
- (4) 福田 邦明, 森 健作, 長谷川 直之, 石毛 和紀, 那須 克宏, 安部井 誠人, 南学, 兵頭 一之介 肝癌ラジオ波焼灼術におけるSPIO-MRIの有用性 第58回日本消化器病学会大会 2016年11月03日 神戸コンベンションセンター, 兵庫県神戸市
- (5) 奈良坂 俊明, 溝上 裕士, 俣野 大介, 岩井 健太郎, 江南 ちあき, 寺崎 正彦, 坏 大輔, 長谷川 直之, 石毛 和紀, 金子 剛, 鈴木 英雄, 福田 邦明, 松井 裕史, 兵頭 一之介 抗凝固薬による薬剤性食道炎の検討 第92回日本消化器内視鏡学会総会 2016年11月03日 神戸コンベンションセンター, 兵庫県神戸市
- (6) 内田 優一, 長谷川 直之, 石毛 和紀, 福田 邦明, 奈良坂 俊明, 金子 剛, 安部井 誠人, 溝上 裕士, 兵頭 一之介 内視鏡的経胃ドレナージ・経乳頭ドレナージ、経皮的ドレナージを組み合わせた治療が有用であった慢性膵炎後膵仮性嚢胞の一例 第103回日本消化器内視鏡学会関東支部会 2016年12月17日 シェーンバッハサボー, 東京
- (7) 野中 遥奈, 田島 大樹, 廣瀬 優, 山浦 正道, 菅沼 大輔, 佐藤 雅志, 内田 優一, 山田 武史, 山本 祥之, 長谷川 直之, 石毛 和紀, 金子 剛, 鈴木 英雄, 奈良坂 俊明, 福田 邦明, 安部井 誠人, 兵頭 一之介, 溝上 裕士 ダビガトランによる剥離性食道炎を伴った食道表在癌の1例 第103回日本消化器内視鏡学会関東支部会 2016年12月17日 シェーンバッハサボー, 東京
- (8) 高木 薫子, 長谷川 直之, 新里 悠輔, 山浦 正道, 小松 義希, 俣野 大介, 岩井 健太郎, 江南 ちあき, 石毛 和紀, 福田 邦明, 奈良坂 俊明, 金子 剛, 安部井 誠人, 溝上 裕士, 兵頭 一之介 陽子線による放射線性十二指腸炎からの出血に対してアルゴンプラズマ凝固法(APC)が有用であった一例 第102回日本消化器内視鏡学会関東支部会 2016年12月17日 シェーンバッハサボー, 東京
- (9) 奈良坂 俊明, 石毛 和紀, 長谷川 直之, 坏 大輔, 溝上 裕士 安全で確実な内視鏡診療のためのリスクマネージメント 当院における内視鏡リスクマネージメント 第102回日本消化器内視鏡学会関東支部会 2016年06月11日 シェーンバッハサボー, 東京
- (10) 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 京王プラザホテル, 東京
- (11) 秋山健太郎, 藤 栄治, 岡田浩介, 正田純一 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 神戸国際会議場, 兵

- 兵庫県神戸市
- (12) 藤 栄治, 秋山健太郎, 正田純一 p62
および Nrf2 遺伝子の二重欠損マウスに
おける腸管相関よりみた NASH 発症機
序の解明 第 100 回日本消化器病学会
2014 年 04 月 23 日 東京国際フォーラム,
東京
- (13) 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-MRS. The 23rd Annual
Meeting of the Section of Magnetic
Resonance Technologists. 2014 年 05 月 10
日 Mico Milano Congressi, Milano, Italy
- (14) Oh S, Shida T, Sawai A, Eguchi K,
Maruyama T, So T, Komine S, Horie M,
Akiyama K, Tanaka K, Shoda J. Clinical
benefits of acceleration training for
management of obese subjects with
non-alcoholic fatty liver disease.
INCHEON ASIAN GAMES
INTERNATIONAL SPORT SCIENCE
CONGRESS (Korea) 2014 年 08 月 20 日
Songdo Convensia, Incheon, Korea
- (15) 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
本肝臓学会総会 2014 年 10 月 23 日 神戸
国際会議場, 兵庫県神戸市
- (16) 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
Hynes Veterans Memorial Convention Center,
Boston, USA
- (17) 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 Hynes Veterans Memorial Convention
Center, Boston, USA
- (18) 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 Hynes
Veterans Memorial Convention Center,
Boston, USA

〔図書〕(計 5 件)

- (1) 正田純一 日本消化器病学会 肥満の治
療 10-12, 2016

- (2) Shoda J, Warabi E, Okada K, Yamamoto M.
Springer New Horizon of Herbal
Medicines 207-224, 2016
- (3) 正田純一 医学書院 今日の治療指針
2017 37-39, 2016
- (4) 正田純一 金原出版 肥満と消化器疾患
市民向けガイド 10-12, 2016
- (5) Shoda J., Ohkohchi N. NOVA Science
Publishers Epidemiology and Pathogenesis of
Hepatocellular Carcinoma. In: Hepatocellular
Carcinoma. 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

石毛 和紀 (ISHIGE, Kazunori)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号: 20597918

(2) 研究分担者

正田 純一 (SHODA Junichi)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号: 90241827

藤 栄治 (WARABI Eiji)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号: 70396612

柳川 徹 (YANAGAWA Toru)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号: 10312852

磯辺 智範 (ISOBE Tomonori)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号: 70383643

酒井 俊 (SAKAI Satoshi)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号: 30282362

(3) 連携研究者

山本 雅之 (YAMAMOTO Masayuki)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 50166823