

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19888

研究課題名(和文) NASHに対する腸内細菌と酸化ストレス応答性転写因子Nrf2の役割

研究課題名(英文) Roles of intestinal bacteria and oxidative stress responsive transcription factor Nrf2 in NASH pathogenesis

研究代表者

鈴木 英雄 (Suzuki, Hideo)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：00400672

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：NASHと肝癌を自然発症するSqstm1およびNrf2遺伝子二重欠失マウスを用いて、dysbiosisとLPS増加による肝発癌の誘導に対して、Nrf2のNASHの抑止の生体防御機構を解明した。本年度に新規に作製したNrf2腸管特異的レスキューマウスにおいて、腸管、内臓脂肪、肝臓の表現型の解析を進捗させている。これに平行して、pH非応答性レドックス粒子(RNP)を長期間経口投与しNASHへの効果を検討した。RNP投与により肝線維化は有意に抑制された。qPCR解析では肝炎症シグナルに関わる因子、肝線維化に関わる因子が抑制された。RNPはNASHの新規治療薬として有用であると推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NASHの発症には、腸内細菌叢の変化、腸管上皮透過性の変化、代謝性LPS血症、生体のLPSによる自然免疫の活性化により、肝の炎症病態が惹起される仮説が唱えられている。Nrf2が腸管において、また、どのような病態生理学的役割を演じているかは、病態医学と治療学の観点より重要な課題である。本研究の成果により、NASH発症病態の観点より、腸上皮におけるNrf2発現の重要性が解明出来る。また、マウスにNrf2賦活化剤を投与することで、NASH発症の抑止に繋がる、Nrf2活性化の重要性を解明することが出来る。今後のNASHの医療分野において、その予防・治療方法の進歩に向けて大きく前進すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Sqstm1 and Nrf2-double knockout mice represent spontaneous onset of NASH. Using the mice, we elucidated the mechanism for Nrf2-assisted biological defense to prevent NASH onset and progression. In this year, we have newly developed intestine-specific Nrf2 gene rescue mice and analyzed alterations in phenotypes of the intestine, visceral fat, and liver. In parallel with this study, we studied the effects of long-term oral administration of pH-insensitive redox nanoparticles (RNP) on NASH onset and progression. The administration of RNP significantly inhibited the progression of liver fibrosis in the NASH model. In the analysis of qPCR, the expression levels of inflammatory signaling molecules and fibrogenesis molecules were attenuated in the liver. It is suggested that RNP may be a promising drug for the treatment of NASH.

研究分野：消化器病学

キーワード：NASH LPS 遺伝子改変マウス 遺伝子レスキューマウス 腸管透過性

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我が国では近年、B型肝炎・C型肝炎が病因ではない非B非C肝細胞癌(以下肝癌)が増加している。その多くは非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を背景とする肝癌であると想定されている。また、肥満や糖尿病がNASHのみならず、肝発癌のリスクを上昇させることが判明している。このことより、NASHに関連する肝癌の発症病態のメカニズムに対して、多方面からのアプローチが展開されている。

腸内細菌叢の変化によりNASHの肝病態(脂肪化と線維化)は修飾される。すなわち、肥満マウスや肥満者から痩せたマウスやヒトへの糞便の移植による腸内細菌叢の変化は、体脂肪の増加や肝発癌を誘導すること、また、肝脂肪酸合成の活性化により肝脂肪の蓄積を増大させることが報告されている。また、腸内細菌叢の変化は、生体の自然免疫系の活性化を介して炎症性サイトカインの産生を増大させ、これにより炎症性肝障害が蔓延することによりNASHの肝線維化を進展させることが報告されている。

肝臓は腸管由来の門脈血流により真っ先に栄養される臓器であり、慢性肝疾患の病態は、腸内細菌、細菌菌体成分、細菌代謝産物などの種々の因子により影響を受ける。そのため、生活習慣病や肥満による細菌叢の乱れ(dysbiosis)はNASHからの肝発癌に深く関与すると想定される。

このようにNASH発症と肝発癌には腸内細菌由来のLPSが重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。一方、LPSに対する生体の処理能力や防御機構も重要な因子であるがその詳細は不明である。Nrf2は同遺伝子欠損マウスの解析より、侵害刺激に対して生体が発動する防御機構を制御する司令塔的因子である。また、Nrf2はLPSによる自然免疫系の活性化を調節する因子でもあり、その活性化した炎症応答を制御する因子である。

*Sqstm1:Nrf2* 遺伝子二重欠失(DKO)マウス(特許第6020791号)のNASH発症には臓器間の連関が存在する。過食による腸内細菌叢が変化、これによるLPSの産生増大、腸管のバリア機能低下、Kupffer細胞(肝マクロファージ)のLPSに対する貪食能の減弱と過剰な炎症応答反応(Nrf2欠失に関連)が重要な因子であることが明らかになっている。

### 2. 研究の目的

DKOマウスを用いて、腸内細菌叢の異常によるNASHと肝癌の病変形成の分子機構、生体側の抑止機構を解明する。

### 3. 研究の方法

(1). 通常食および高脂肪食を摂餌させたDKOマウスにおいて、  
(a) 肝病理(NASH・肝癌):  
(b) 腸内細菌叢の変動:  
(c) 血中LPS濃度:  
(d) 腸管上皮透過性試験:  
(e) Kupffer細胞の異物貪食作用の異常・炎症応答反応の活性化について解析する。

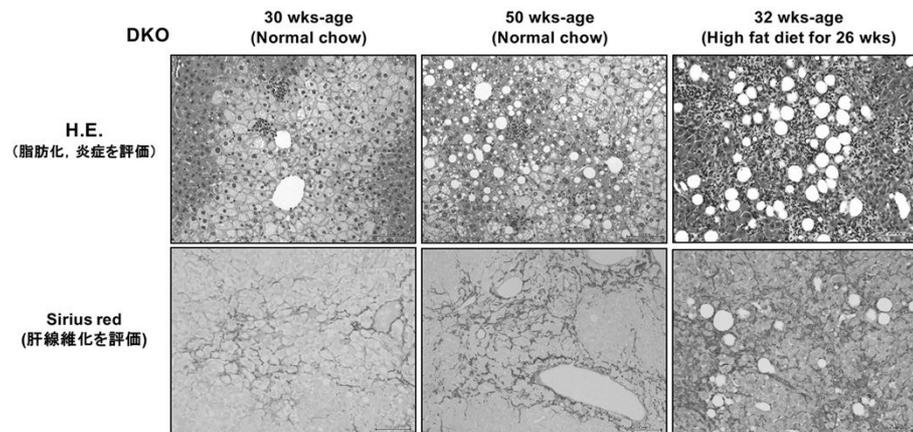


図 1: 肝病理組織

(2). *Nrf2* 遺伝子について、DKOマウスに腸管上皮細胞、Kupffer細胞、肝細胞における細胞特異的遺伝子レスキューマウスを作製する(図1)。高脂肪食による摂餌のもと、各遺伝子レスキューマウスにおける表現型の変化、実験(1): (a) - (e)について解析する。各レスキューマウスと全身欠失マウスにおいて、NASHと肝発癌の頻度を比較し、肝発癌の抑止におけるNrf2の役割を解明する。

(3). DKO腸管特異的Nrf2遺伝子レスキューマウスの作製が遅れたために、これに平行して、本学で開発された低分子量ニトロキシドラジカルを中心に位置する直径40nmのpH非応答性レドックス粒子(RNP)の経口投与によるDKOにおける脂肪性肝炎の改善効果について検討した。RNPは、腸管内で顕著な抗炎症・抗酸化作用を発揮する。RNPを長期間経口投与し脂肪性肝炎への効果を検討した。

### 4. 研究成果

(1). DKOマウスに高カロリー食として高脂肪を24週間摂餌させると、通常食に比してNASH肝病変の進展が加速し、全例に強い肝線維化と50%の頻度で肝癌(通常食の4倍の頻度)が認めら

れた(図2)。

(2). 平成30年度に作製したNrf2腸管特異的レスキューマウスにおいて、予想していたDKOにおける表現型の改善が認められなかった(図3-5)。このことより、今年度は本レスキューマウスの新規作製した。Nrf2遺伝子のイントロンに、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<sup>KI/KI</sup>)を作製した。このマウスとの交配により、Nrf2<sup>KI/KI</sup>/p62<sup>-/-</sup>マウスを得た。次に、全身でのp62とNrf2

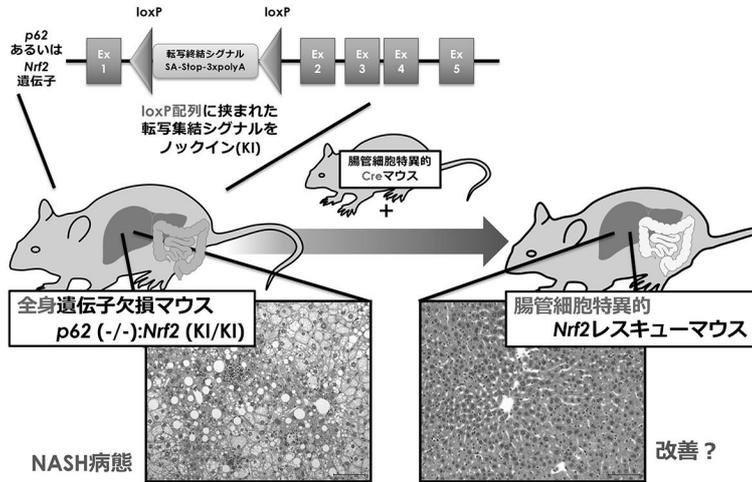


図2: 遺伝子レスキューマウスの作製方法

遺伝子二重欠損下において、組織特異的にNrf2の発現をレスキューするために、上記マウスと腸管特異的にCreリコンビナーゼを発現するVill-creマウスと交配した。これにより生まれる仔は、Creが発現する腸管でのみ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の発現が腸管特異的にレスキューされた。現在、通常食を摂餌させた全身性DKOマウス、腸管上皮特異的Nrf2遺伝子レスキューマウスにおいて、各種表現型の解析を進捗させている。

(3). RNP投与群では、mortalityや体重変化、解剖時の肝重量、白色脂肪組織重量に変化を認めなかった。肝脂肪化は高値のままであったが、炎症には変化がなく、線維化は有意に抑制されていた。肝組織のqPCR解析では、Tnf-alpha, Il-6, Tlr4, Tlr9などの肝炎症シグナルに関わる因子、Tgf-beta1, alpha1-procollagen, alpha-Smaなどの肝線維化に関わる因子が抑制されていた。RNPの

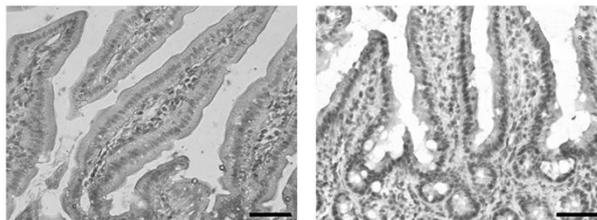


図3: 腸管上皮の病理組織

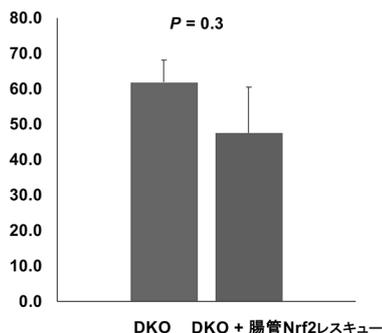


図4: 腸管透過性の測定

肝線維化抑制の背景には、RNPが有する酸化ストレス効果、また、LPSシグナリングの抑制による抗炎症効果などが推測された。これらの結果より、RNPはNASHの病態改善に有用であることが示された。

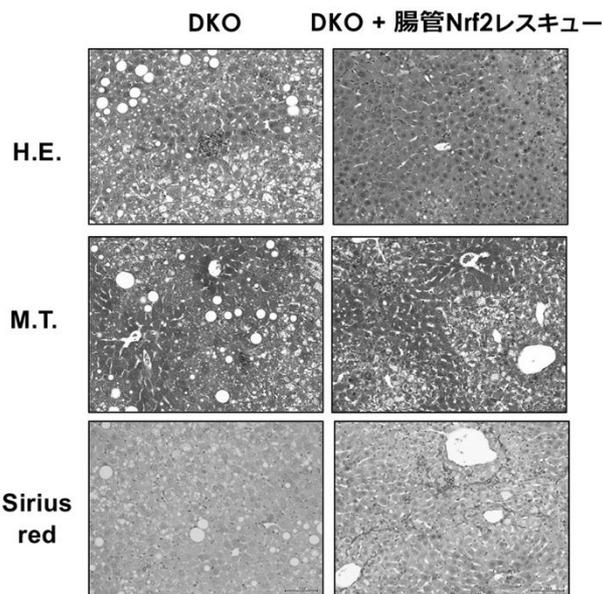


図5: 肝病理組織

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yasuda G, Ito H, Kurokawa H, Terasaki M, Suzuki H, Mizokami Y, Matsui H	4. 巻 64
2. 論文標題 The preventive effect of Qing Dai on bisphosphonate-induced gastric cellular injuries.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr	6. 最初と最後の頁 45-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sekine I, Aida Y, Suzuki H	4. 巻 10
2. 論文標題 Induction systemic therapy followed by surgery for stages II-III non-small cell lung cancer: steady efforts.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Thorac Dis	6. 最初と最後の頁 S3942-S3945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki H, Mizokami Y, Gosho M, Kaneko T, Matsui H, Yanaka A	4. 巻 24
2. 論文標題 Long-Term Maintenance Effect of Qing Dai for Ulcerative Colitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Altern Complement Med	6. 最初と最後の頁 1130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shida T, Oshida N, Oh S, Okada K, Shoda J	4. 巻 12
2. 論文標題 Progressive reduction in skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is associated with a worsening of the hepatic conditions of non-alcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes Metab Syndr Obes	6. 最初と最後の頁 495-503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oh S, Oshida N, Someya N, Maruyama T, Isobe T, Okamoto Y, Kim T, Shoda J	4. 巻 7
2. 論文標題 Whole body vibration for patients with nonalcoholic fatty liver disease: a 6-month prospective study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physiol Reps	6. 最初と最後の頁 e14062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita-Kashima Y, Yoshimura Y, Fujimura T, Shu S, Yanagisawa M, Yorozu K, Furugaki K, Higuchi R, Shoda J, Harada N	4. 巻 83
2. 論文標題 Molecular targeting of HER2-overexpressing biliary tract cancer cells with trastuzumab emtansine, an antibody-cytotoxic drug conjugate.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Chemo Pharmacol	6. 最初と最後の頁 659-670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akiyama K, Warabi E, Okada K, Shoda J	4. 巻 67
2. 論文標題 Deletion of both p62 and Nrf2 spontaneously leads to development of nonalcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 201-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shida T, Akiyama K, Oh S, Sawai A, Isobe T, Okamoto Y, Ishige K, Mizokami Y, Yamagata K, Onizawa K, Tanaka H, Iijima H, Shoda J	4. 巻 53
2. 論文標題 Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is an important determinant affecting pathophysiology of NAFLD.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 535-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akutsu Daisuke, Suzuki Hideo, Narasaka Toshiaki, Terasaki Masahiko, Kaneko Tsuyoshi, Matsui Hirofumi, Mizokami Yuji, Hyodo Ichinosuke	4. 巻 5
2. 論文標題 Waterjet submucosal dissection of porcine esophagus with the HybridKnife and ERBEJET 2 system: a pilot study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endosc Int Open	6. 最初と最後の頁 E30 ~ E34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0042-122335	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Hideo, Sasada Manabu, Kamiya Sadahiro, Ito Yuka, Watanabe Hikaru, Okada Yuko, Ishibashi Kazuma, Iyoda Takuya, Yanaka Akinori, Fukai Fumio	4. 巻 18
2. 論文標題 The Promoting Effect of the Extracellular Matrix Peptide TNIIA2 Derived from Tenascin-C in Colon Cancer Cell Infiltration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 181 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18010181	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Tetsuro, Warabi Eiji, Mann Giovanni E.	4. 巻 -
2. 論文標題 Circadian control of p75 neurotrophin receptor leads to alternate activation of Nrf2 and c-Rel to reset energy metabolism in astrocytes via brain-derived neurotrophic factor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Free Radic Biol Med	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 AKIYAMA Kentaro, WARABI Eiji, OKADA Kosuke, YANAGAWA Toru, ISHII Tetsuro, KOSE Katsumi, TOKUSHIGE Katsutoshi, ISHIGE Kazunori, MIZOKAMI Yuji, YAMAGATA Kenji, ONIZAWA Kojiro, ARIIZUMI Shun-ichi, YAMAMOTO Masakazu, SHODA Junichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Deletion of both <i>p62</i> and <i>Nrf2</i> spontaneously results in the development of nonalcoholic steatohepatitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Exp Anim	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.17-0112	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oh Sechang, Komine Shoichi, Warabi Eiji, Akiyama Kentaro, Ishii Akiko, Ishige Kazunori, Mizokami Yuji, Kuga Keisuke, Horie Masaki, Miwa Yoshihiro, Iwawaki Takao, Yamamoto Masayuki, Shoda Junichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Nuclear factor (erythroid derived 2)-like 2 activation increases exercise endurance capacity via redox modulation in skeletal muscles	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 12902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12926-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Komine Shoichi, Akiyama Kentaro, Warabi Eiji, Oh Sechang, Kuga Keisuke, Ishige Kazunori, Togashi Shinji, Yanagawa Toru, Shoda Junichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Exercise training enhances in vivo clearance of endotoxin and attenuates inflammatory responses by potentiating Kupffer cell phagocytosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12358-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shida Takashi, Akiyama Kentaro, Oh Sechang, Sawai Akemi, Isobe Tomonori, Okamoto Yoshikazu, Ishige Kazunori, Mizokami Yuji, Yamagata Kenji, Onizawa Kojiro, Tanaka Hironori, Iijima Hiroko, Shoda Junichi	4. 巻 53
2. 論文標題 Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is an important determinant affecting hepatic conditions of non-alcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 535-547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1377-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oh Sechang, So Rina, Shida Takashi, Matsuo Tomoaki, Kim Bokun, Akiyama Kentaro, Isobe Tomonori, Okamoto Yoshikazu, Tanaka Kiyoji, Shoda Junichi	4. 巻 7
2. 論文標題 High-Intensity Aerobic Exercise Improves Both Hepatic Fat Content and Stiffness in Sedentary Obese Men with Nonalcoholic Fatty Liver Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 43029 ~ 43029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep43029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Omori S, Uchida F, Oh S, So R, Tsujimoto T, Yanagawa T, Sakai S, Shoda J, Tanaka K, Bukawa H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Exercise habituation is effective for improvement of periodontal disease status: a prospective intervention study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ther Clin Risk Manag	6. 最初と最後の頁 565-574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/TCRM.S153397	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa M, Matsuda R, Takada N, Tomokiyo M, Yamamoto S, Shizukushi S, Yamaji T, Yoshikawa Y, Yoshida M, Tanida I, Koike M, Murai M, Morita H, Takeyama H, Ryo A, Guan JL, Yamamoto M, Inoue JI, Yanagawa T, Fukuda M, Kawabe H, Ohnishi M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular mechanisms of Streptococcus pneumoniae-targeted autophagy via pneumolysin, Golgi-resident Rab41, and Nedd4-1 mediated K63-linked ubiquitination.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Microbiol	6. 最初と最後の頁 e12846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cmi.12846	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishibashi-Kanno Naomi, Yamagata Kenji, Uchida Fumihiko, Hasegawa Shogo, Yanagawa Toru, Bukawa Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Usefulness of esophagogastroduodenoscopy and 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in detecting synchronous multiple primary cancers with oral cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oral Maxillofac Surg	6. 最初と最後の頁 391 ~ 396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10006-017-0644-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terabe Takehito, Uchida Fumihiko, Nagai Hiroki, Omori Shoei, Ishibashi-Kanno Naomi, Hasegawa Shogo, Yamagata Kenji, Goshō Masahiko, Yanagawa Toru, Bukawa Hiroki	4. 巻 73
2. 論文標題 Expression of autophagy-related markers at the surgical margin of oral squamous cell carcinoma correlates with poor prognosis and tumor recurrence	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hum Pathol	6. 最初と最後の頁 156 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2017.11.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Tatsuya, Adachi Yoshihiro, Yanagawa Toru, Iijima Miho, Sesaki Hiromi	4. 巻 17
2. 論文標題 p62/sequestosome-1 knockout delays neurodegeneration induced by Drp1 loss	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurochem Int	6. 最初と最後の頁 30189-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2017.05.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Sachiko, Kimura Shintaro, Warabi Eiji, Kawachi Yasuhiro, Yamatoji Masanobu, Uchida Fumihiko, Ishibashi-Kanno Naomi, Yamagata Kenji, Hasegawa Shogo, Shoda Junichi, Tabuchi Katsuhiko, Sakai Satoshi, Bukawa Hiroki, Sekido Mitsuru, Yanagawa Toru	4. 巻 86
2. 論文標題 Corrigendum to “ p62 modulates the intrinsic signaling of UVB-induced apoptosis ” [Journal of Dermatological Science 83 (2016) 226?233]	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 259 ~ 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2017.02.284	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 正田純一	4. 巻 31
2. 論文標題 本胆道学会認定指導医養成講座 胆石の自然史	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 第52回日本胆道学会学術集会記録 胆道	6. 最初と最後の頁 187-195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 鈴木英雄、松井裕史、谷中昭典
2. 発表標題 青黛によるbisphosphonate起因性消化管傷害抑制効果
3. 学会等名 第46回日本潰瘍学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 押田夏海、小峰昇一、岡田浩介、鈴木英雄、正田純一
2. 発表標題 慢性肝疾患における筋損傷マーカーTitin N-fragmentの尿中測定とその臨床的意義
3. 学会等名 第42回日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木英雄、齋藤洋子、溝上裕士、谷中昭典
2. 発表標題 人間ドックでピロリ菌血中抗体検査に便中抗原検査を追加する意義
3. 学会等名 第56回日本消化器がん検診学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木英雄、奈良坂俊明、松井裕史、溝上裕士、谷中昭典
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎に対する青黛治療著効例の特徴とステロイド減量効果
3. 学会等名 第60回日本消化器病学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木英雄、齋藤洋子、奈良坂俊明、溝上裕士、谷中昭典
2. 発表標題 便中抗原と内視鏡所見をスタンダードとした血中抗体ラテックス法の評価
3. 学会等名 第24回日本ヘリコバクター学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 押田夏海, 志田隆史, 小峰昇一, 岡田浩介, 鈴木英雄, 正田純一
2. 発表標題 慢性肝疾患における筋損傷マーカー-Titin N-fragmentの尿中測定とその臨床的意義.
3. 学会等名 第42回肝臓学会東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永瀬将巨、金子剛、廣瀬優、山浦正道、水井恒夫、小松義希、佐藤 雅志、服部純治、山田 武史、山本 祥之、長谷川 直之、石毛 和紀、奈良坂 俊明、福田 邦明、森脇俊和、鈴木 英雄、安部井 誠人、溝上 裕士、兵頭 一之介
2. 発表標題 原因不明小腸潰瘍・大腸狭窄症を呈する患者に生じた腹痛の原因が胸髄腫瘍であった一切除例
3. 学会等名 第348回日本消化器病学会関東支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮下 萌、堀江 一郎、羽田 紀康、鈴木 英雄、磯濱 洋一郎
2. 発表標題 青黛による炎症性遺伝子の発現抑制作用とその特性
3. 学会等名 第34回和漢医薬学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 英雄、前野 哲博、前野 貴美、高屋敷 明由美、速水 恵子、内藤 隆宏、田中 誠、榎 正幸
2. 発表標題 筑波大学での長期参加型クリニカル・クラークシップ導入後の成果と課題
3. 学会等名 第49回日本医学教育学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上野 卓教、鈴木 英雄、廣瀬 充明、奈良坂 俊明、溝上 裕士、谷中 昭典
2. 発表標題 Helicobacter pylori若年感染者の内視鏡所見
3. 学会等名 第23回日本ヘリコバクター学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 英雄、間部 克裕、渡邊 嘉行、池澤 和人、徳永 健吾
2. 発表標題 「ピ」プロジェクトwith ホリエモン～除菌啓発活動報告～
3. 学会等名 第23回日本ヘリコバクター学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 谷中 昭典、吉田 茂正、海老原 次男、廣瀬 充明、鈴木 英雄、兵頭 一之介
2. 発表標題 プロッコリースプラウトの摂食がヒト大腸 Aberrant Crypt Foci に及ぼす影響
3. 学会等名 第24回日本がん予防学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口 雄司、山田 武史、菅沼 大輔、佐藤 雅志、田島 大樹、内田 優一、奈良坂 俊明、金子 剛、鈴木 英雄、溝上 裕士、兵頭 一之介
2. 発表標題 薬剤性腸炎との鑑別を要したアメーバ腸炎の一例
3. 学会等名 第104回日本消化器内視鏡学会関東支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊 嘉行、小野 尚子、小平 純一、住吉 哲哉、工藤 峰生、鈴木 英雄、田沼 徳真、小野里 康博、間部 克裕、山本 博幸、加藤 元嗣、伊東 文生
2. 発表標題 内視鏡胃洗浄廃液を用いた胃がん内視鏡治療後異時再発の予測診断への応用
3. 学会等名 第93回日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Y.Mizokami, T.Narasaka, H.Suzuki, T.Kaneko
2. 発表標題 L-menthol spray improve the observation ability of stomach on transnasal endocopy.
3. 学会等名 Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 英雄、溝上 裕土、谷中 昭典
2. 発表標題 The promoting effect of the extracellular matrix peptide TNIIIA2 derived from tenascin-C in colon cancer cell infiltration.
3. 学会等名 第103回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ishii T, Warabi E, Mann GE
2. 発表標題 BDNF-p75NTR signaling axis regulates circadian activation of Nrf2 in astrocytes.
3. 学会等名 24th Annual Meeting of the Society for Redox Biology and Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 秋山健太郎、藤 栄治、 正田純一
2. 発表標題 NASH自然発症マウスにおける腸内細菌叢と腸管上皮バリア機能の異常
3. 学会等名 JDDW2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長岡亜実、秋山健太郎、藤 栄治、正田純一
2. 発表標題 p62:Nrf2遺伝子二重欠損 (DKO) マウスは と比較して非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の肝病変は軽度である.
3. 学会等名 JDDW2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小峰昇一、 秋山健太郎、藤 栄治、正田純一
2. 発表標題 継続的運動はDHEA産生増加を介してKupffer細胞 (KC) 貪食能の向上によるLPSに対する生体クリアランス増大と炎症応答の低下を誘導する.
3. 学会等名 JDDW2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小峰昇一、呉世昶、藤 栄治、正田純一
2. 発表標題 スルフォラファンによる転写因子Nrf2の賦活化が運動耐容能に与える影響.
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小峰昇一、秋山健太郎、藤 栄治、正田純一
2. 発表標題 継続的な運動負荷がエンドトキシントキシンのクリアランスと炎症応答に与える影響.
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長岡亜実、秋山健太郎、藤 栄治、正田純一
2. 発表標題 p62: Nrf2遺伝子二重欠損(DKO)マウスのNASH病態の性差と女性ホルモンの関わり
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 秋山健太郎、藤 栄治、正田純一
2. 発表標題 p62: Nrf2遺伝子二重欠損マウスの非アルコール性脂肪性肝炎発症における腸管由来のエンドトキシンの関与
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計9件

1. 著者名 寺田弘、金保安則、原晃 監修、牧野公子、宮城島利一、高乗仁、江口至洋、磯濱洋一郎 共編、奈良坂俊明、鈴木英雄 一部執筆	4. 発行年 2019年
2. 出版社 オーム社	5. 総ページ数 709
3. 書名 Common Diseaseの病態生理と薬物療法	

1. 著者名 中島滋美 監修、寺尾秀一、山道信毅、安保智典、伊藤高広、伊藤慎芳、入口陽介、小林正夫、斉藤洋子、 笹島雅彦 編集、安田貢、宮原広典、吉村理江、青木利佳、鈴木英雄 一部執筆	4. 発行年 2018年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 158
3. 書名 X線と内視鏡の比較で学ぶ H.pylori胃炎診断 新時代の胃がん検診を目指して	

1. 著者名 門脇孝、小室一成、宮地良樹 監修、溝上裕士、鈴木英雄、奈良坂俊明、金子剛 一部執筆	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 1035
3. 書名 診療ガイドライン UP-To DATE 2018-2019	

1. 著者名 佐々木裕、木下芳一、下瀬川徹、渡辺守 編集、正田純一 一部執筆	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 480
3. 書名 最新ガイドライン準拠 消化器疾患 診断・治療指針	

1. 著者名 佐々木裕、木下芳一、下瀬川徹、渡辺守 編集、正田純一 一部執筆	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 352
3. 書名 膵・胆道疾患診療の最前線 プリンシプル消化器疾患の臨床	

1. 著者名 溝上裕士、鈴木英雄、奈良坂俊明、金子剛	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 1037
3. 書名 日常診療に活かす 診療ガイドライン UP-To DATE 2018-2019	

1. 著者名 磯辺智範, 小林大輔	4. 発行年 2017年
2. 出版社 株式会社エム・イー振興協会	5. 総ページ数 213
3. 書名 医療機器安全実践必携ガイド 臨床医学編	

1. 著者名 磯辺智範, 富田哲也	4. 発行年 2017年
2. 出版社 株式会社エム・イー振興協会	5. 総ページ数 213
3. 書名 医療機器安全実践必携ガイド 臨床医学編	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 352
3. 書名 膵・胆道疾患診療の最前線	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柳川 徹  (Yanagawa Toru)  (10312852)	筑波大学・医学医療系・教授    (12102)	
研究分担者	磯辺 智範  (Isobe Tomonori)  (70383643)	筑波大学・医学医療系・教授    (12102)	
研究分担者	蕨 栄治  (Warabi Eiji)  (70396612)	筑波大学・医学医療系・講師    (12102)	
研究分担者	正田 純一  (Shoda Junichi)  (90241827)	筑波大学・医学医療系・教授    (12102)	