

令和 3 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：2018～2020

課題番号：18H03172

研究課題名(和文)閉経後におけるKupffer細胞と肝星細胞の形質変化とNASH・肝癌のリスク増大

研究課題名(英文)The characteristic changes of Kupffer cells and hepatic stellate cells after menopause increase the risk of NASH and liver cancer.

研究代表者

鈴木 英雄 (Suzuyki, 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) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：性差や閉経はNASH進展に影響する。雄性のp62およびNrf2遺伝子二重欠失(DKO)マウスは、NASH新規モデルであるが、雌性DKOマウスの病態は不明である。雄性マウスと比較して、雌性DKOマウスは遅れてNASHを発症し、肝の炎症、線維化は軽度であった。雌性DKOマウスの血清estradiolは有意に高値であったが、50週齢には低下した。便中、血清LPSは雌性DKOマウスで低値であり、肝炎症シグナルも減弱していた。また、腸内細菌叢のプロフィールが雌性マウスと雄性マウスの間で変化していた。雌性DKOマウスの高estradiolが肝炎症シグナルを減弱し、NASH病態を軽減したものと推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は、単純性脂肪肝から発生し、肝硬変、肝癌へ進行する致死性の疾患にも関わらず、その発症機序は未解明であり、確立された薬物治療も存在しない。加えて、NASHの進展および重症度は性差や閉経により影響されることが疫学調査で明らかとなってきた。そのメカニズムとして性ホルモンの関与が強く疑われるが、その詳細の解明は臨床研究では限界がある。本研究は、ヒトNASH病態に類似する新規モデルマウスであるDKOマウスを用いて、NASH病態の性差がestradiolによる腸内細菌叢におけるLPS産生や肝炎症シグナルへの修飾に起因することを実験的に明らかにした点で意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：Gender and menopause influence the severity and development of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Male p62 and Nrf2 double-knockout (DKO) mice exhibit NASH caused by overload of lipopolysaccharide (LPS) into the liver, and potentiation of the inflammatory response in Kupffer cells. Phenotypic changes of NASH in DKO mice were compared in terms of gender differences. Compared with DKO male mice, DKO female mice exhibited later onset of NASH with milder severity of hepatic inflammation and fibrosis. Serum estradiol was higher in female than male mice, and decreasing until 50 weeks of age. Fecal and serum LPS were lower in female mice than male mice, and inflammatory signaling in the liver was attenuated in female. The composition of intestinal microbiota in female mice was different from male mice. Gender differences were observed for the development of NASH in DKO mice. Low-grade inflammatory hit in the liver under high estradiol may be attributable to the milder NASH in female mice.

研究分野：消化器内科

キーワード：NASH 性差 estradiol LPS

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

メタボリック症候群の肝臓の表現型である Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) は、肝硬変、肝臓に至る進行性の慢性肝疾患である。肝病変形成を促進する分子機構の1つには、腸内細菌由来分子の Lipopolysaccharide (LPS) による炎症性肝障害とインスリン抵抗性が推測される。すなわち、自然免疫担当細胞である Kupffer 細胞の貪食機能異常による LPS の肝クリアランス低下、過剰の LPS が Kupffer 細胞や肝星細胞の Toll-like 受容体 (TLR) に認識され、その結果、NF- κ B 活性化により炎症性肝障害、さらに肝線維化の進展に至る (Hepatology 2008;48:670-8.)。

NASH の年齢分布には性差がある (J Gastroenterol 2011;46:63-9)。男性は比較的若年齢期に高頻度に認められ、一方、女性は閉経後の 50 歳以降に高頻度である。女性 NASH の年齢分布は一般女性人口の肥満と生活習慣病の年齢分布に類似している。さらに、NASH 肝硬変と肝臓の頻度も高齢女性において多く (J Gastroenterol 2011;46:63-9)、高齢女性は若年女性に比較して Kupffer 細胞の貪食能力は低下し、さらに肝線維化を表す肝硬度は上昇する (J Gastroenterol 2017;53:535-47)。NASH 発症と肝臓には閉経後の女性ホルモンの分泌低下が推測されている (Hepatology 2014;59:1406-14)。しかし、女性ホルモンの分泌低下が誘導する NASH 発症と肝臓を促進する分子メカニズムの詳細は不明である。

2. 研究の目的

性差と閉経が NASH と肝臓の病変形成に与える影響の分子機構を解明することを目的とし、当研究室において作製した NASH と肝臓を自然発症する遺伝子改変マウス、*p62/Sqstm1* (*p62*) および *Nrf2* 遺伝子二重欠失 (double knockout; DKO) マウスを用いて、NASH 肝病変の形成における性差の有無、加えて、性差を生じる分子病態を解明する。

3. 研究の方法

(1) 当研究室が作製した“*p62* および *Nrf2* 遺伝子 DKO マウス” (特許第 6020791 号) の雄性マウスは、通常食の過食による肥満と単純性脂肪肝から NASH および肝臓を自然発症するヒト病態に類似する新しい NASH モデルである。この DKO 雄性マウスは 30 週齢以降の壮年期に NASH を全例に自然発症し、50 週齢以降の高齢期の 12% に高分化型肝臓を合併する。DKO マウスは、*p62* 欠失による過食肥満が腸内細菌叢異常を誘導し腸管内の LPS 産生を増加させる、*Nrf2* 欠失による腸管バリア機能異常が血中への LPS 流入を増加させる、肥満による内臓脂肪の炎症が炎症性サイトカイン産生を増加させる、*Nrf2* 欠失により肝 Kupffer 細胞の LPS への感受性が異常亢進し肝臓炎症応答シグナルを活性化することにより NASH を発症する (Akiyama K, et al. *Exp Anim*, 2018)。

(2) 雄性および雌性 DKO マウスについて、若年 (8 週齢) から壮年~高齢 (50 週齢) まで経時的に体重、摂餌量、体組成 (CT 検査) と、NASH 肝病態を比較解析した。肝病理学的評価は、肝臓について HE 染色および Sirius red 染色を行い、脂肪性肝臓の病勢を脂肪化、炎症、線維化の観点より steatosis activity fibrosis (SAF) score によって評価した。肝臓、インスリン抵抗性について、血清 AST、ALT (外部委託)、glucose、insulin、leptin (市販測定キット) を測定した。肝臓の炎症・線維化シグナルについては、肝臓から mRNA を抽出し、定量的 PCR で炎症および線維化シグナル (*Tnf- α* , *Il-1 β* , *Colla1*, *Toll like receptor; Tlr*) を解析した。

(3) 性ホルモン、特に estradiol の変化に着目し、経時的な血清 estradiol の変化を LC-MS/MS 法にて解析した (外部委託)。

(4) LPS は、DKO マウスの NASH 発症の根幹を成すと考えられ、血清および糞便 LPS を測定した (市販測定キット)。また、LPS を産生する腸内細菌に着目し、糞便中の腸内細菌叢の変化を次世代シーケンサーによって解析した (外部委託)。

4. 研究成果

(1) 体重、摂餌量、体組成の経時的比較 (図 1):

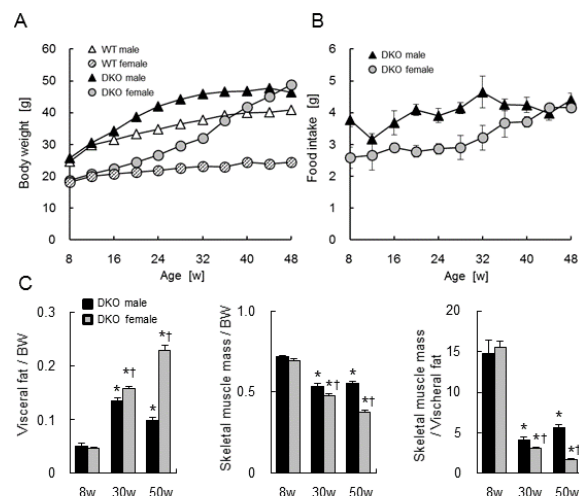


図 1 雌性 DKO マウスは、30 週齢前後に急激に体重増加を来す。
* $P < 0.05$, vs. 8w., † $P < 0.05$, vs. male.

雄性 DKO マウスは、若年時から野生型 (WT) マウスと比較して肥満を来した。一方、雌性 DKO マウスの体重は、若年時は WT と同様であるが 30 週齢ころから急激に増加し、50 週齢では雄性 DKO マウスと同等となった (図 1A)。雌性 DKO マウスの接種量も同様に 30 週齢前後から急激に増加した (図 1B)。雌性 DKO マウスの体組成は、30 週齢ころから内臓脂肪の増加と骨格筋量の低下が顕著となった (図 1C)。

(2) NASH 病態の経時的比較 (図 2):

雄性 DKO マウスは、30 週齢ころから肝に脂肪化、炎症細胞浸潤、線維化を認め、脂肪性肝炎を発症し、50 週齢で増悪した。一方、雌性 DKO マウスは、30 週齢では変化が乏しかったが、50 週齢で NASH を発症した。しかし、その炎症と線維化は雄性マウスと比較して軽度に留まっていた (図 2B は SAF score によるスコアリング評価)。

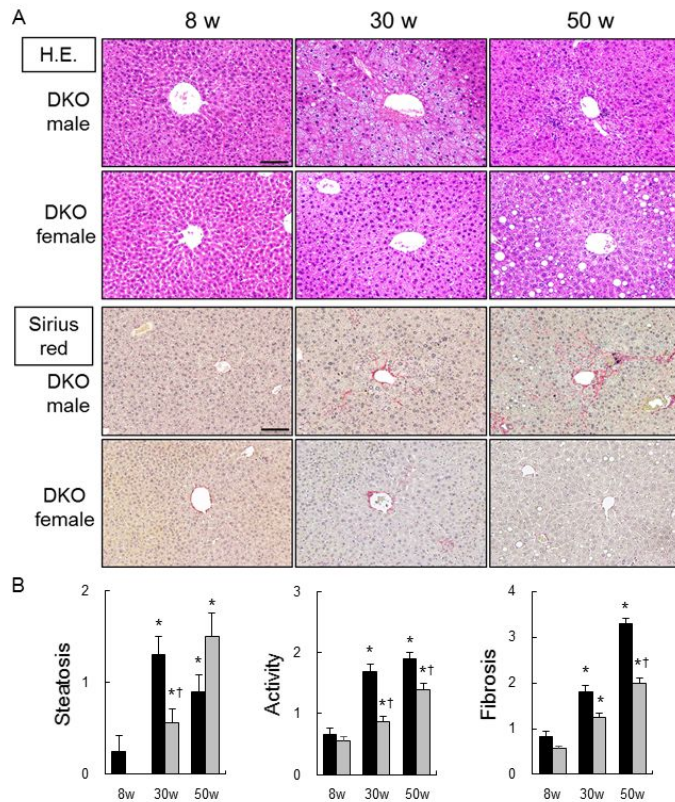
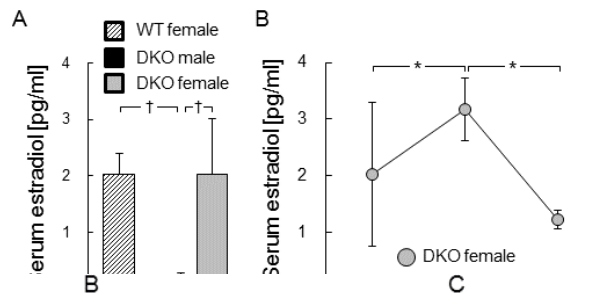


図 2 雌性DKOマウスのNASHは、雄性DKOマウスよりも進行が抑制される。* $P < 0.05$, vs. 8w., † $P < 0.05$, vs. male.

(3) 性ホルモン estradiol の経時的な変化 (図 3):

8 週齢の時点で、血清 estradiol は雄性マウスと比較して雌性マウスで高値であったが、雌性 WT と DKO マウスの間で差は認められなかった (図 3A)。雌性 DKO マウスでは、estradiol は 30 週齢で更に増加し、一方、50 週齢で急激に低下した (図 3B)。この経時的変化は、肝 NASH 病変と同期していた。



(4) 雌性 DKO マウスでは肝障害、インスリン抵抗性が軽減する (図 4):

雌性 DKO マウスの血清 AST は、30 週齢において有意に抑制されていた (図 4A)。ALT については、性差は明らかではなかった。また、30 週齢での雌性 DKO マウスのインスリンは雄性に比較して有意に低下しており、インスリン抵抗性が軽減しているものと考えられた (図 4B)。一方、レプチンについては、30 週齢において雌性 DKO マウスの方が高値を示した (図 4C)。

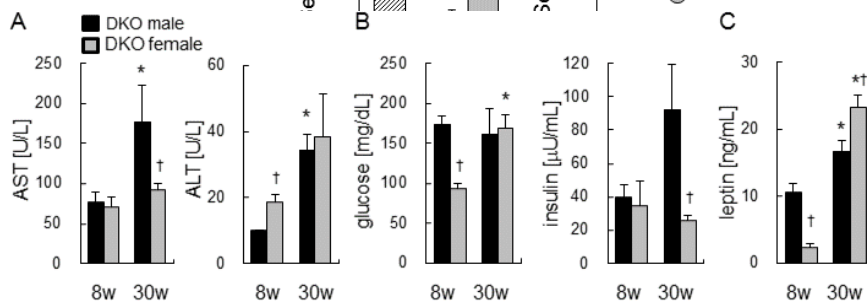


図 4 血液生化学検査。* $P < 0.05$, vs. 8w., † $P < 0.05$, vs. male.

(5) 肝の炎症、線維化シグナルおよび Toll like receptor 発現は雌性 DKO マウスで抑制される (図 5):

肝の炎症シグナル ($Tnf-\alpha$, $Il-1\beta$), 線維化シグナル ($Colla1$) は、雄性 DKO マウスにおいて 30 週齢から有意に増加し、50 週齢で増悪した。一方、雌性 DKO マウスにおいても 30 週齢後に増加が認められたが、雄性 DKO マウスと比較して低値に留まっていた (図 5A)。LPS シグナルを伝達する Tlr についても、雄性マウスでは増加が認められたが、雌性マウスではその増加が抑制されていた (図 5B)。

(6) 血清および糞便 LPS (図 6):

30 週齢における血清および糞便 LPS は、雄性 DKO マウスで増加が認められたが、雌性マウスでは増加が抑制されていた。

(7) 糞便中の腸内細菌叢の変化 (図 7):

LPS は、グラム陰性菌によって産生されると考えられている。30 週齢の雄性 DKO マウスでは、糞便中のグラム陰性菌が雄性 WT マウスと比較して有意に増加していたが、雌性 DKO マウスおよび雌性 WT マウスとの差は乏しく(図 7A), グラム陰性菌の変化のみで LPS の増加および NASH 進展の機序を説明することは困難であった。次世代シーケンサーによる科レベルの腸内細菌叢解析では、LPS を産生するグラム陰性菌 *paraprevotellaceae* が雌性 DKO マウスでは低下傾向であった。また、LPS 産生菌に対し拮抗的に作用するとされるグラム陽性菌 *ruminococcaceae*, *lachnospiraceae* が雌性 DKO マウスでは保たれていた(図 7B)。これら科レベルの雄性 DKO マウスと雌性 DKO マウスの差はいずれも統計学的に有意な差ではなかったが、このような軽度の差が蓄積することにより結果的に LPS 産生が雌性 DKO マウスでは抑制されているものと推測された。

以上の研究から、若年時は雄性 DKO マウスと比較して、雌性 DKO マウスの体重は低下しているが、摂餌量増加とともに 30 週齢ころから雌性 DKO マウスは急激に体重が増加し、最終的に雄性マウスと同等となり、内臓脂肪量も増加する。雌性 DKO マウスの NASH 病態は、雄性マウスと比較して抑制されている。

雌性 DKO マウスの estradiol は 50 週齢で急激に低下し、この変化は NASH 発症と同期している。LPS は雌性 DKO マウスで抑制されており、糞便中の腸内細菌叢も雌性 DKO マウスで変化が認められることが明らかとなった。最近の研究では、estrogen が直接的に腸内細菌叢に影響を与えることも報告されており(Sci Rep 2017;7:45232, Microbiol 2019;170:192-201), estrogen により腸-肝連関が修飾されることが示唆された。Estrogen は、DKO マウスの過食、腸内細菌叢における LPS 産生、肝組織における炎症シグナル活性化を抑制することにより、NASH 進展を抑制するものと推測された。これらは、ヒト NASH における性差のメカニズムの一端を実験的に証明する結果と考えられる。

一方、現在までのところ estradiol の NASH 治療薬として有用性は証明されていない。

経口避妊薬の内服が NASH を抑制し得るとの報告は存在するが(Hepatology 2016;64:85-91), ヒトではその容量や期間にばらつきが大きく、更に NASH の正確な病態評価が困難であり、エビデンスの蓄積が期待されている。本研究の今後の展望として、DKO マウスに estradiol の徐放タブレット剤埋め込み術を施行し、estradiol の NASH に対する予防・治療効果を直接的に検討することを計画している。

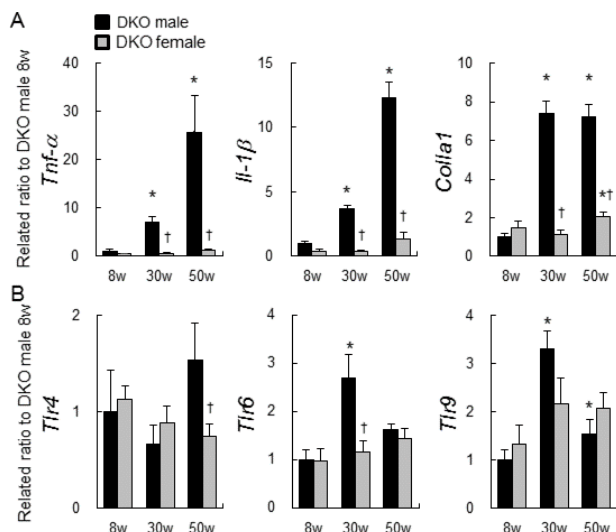


図 5 雌性DKOマウス肝では、炎症、線維化、Toll like receptorのシグナルが雄性マウスと比較して抑制されている。
* $P < 0.05$, vs. 8w., † $P < 0.05$, vs. male.

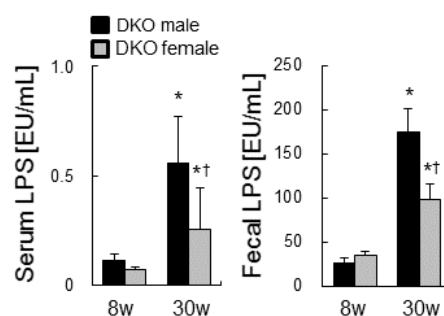


図 6 雌性DKOマウスでは、血清、糞便中のLPSが抑制されている。
* $P < 0.05$, vs. 8w., † $P < 0.05$, vs. male.

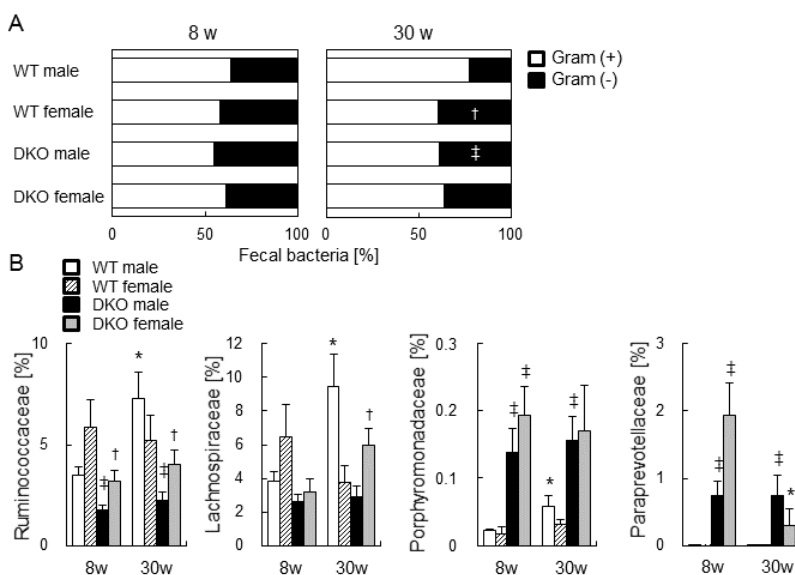


図 7 雌性DKOマウスの腸内細菌叢は、雄性DKOと差が認められる。
* $P < 0.05$, vs. 8w., † $P < 0.05$, vs. male, ‡ $P < 0.05$, vs. WT.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 M. Naganuma, S. Sugimoto, H. Suzuki, Y. Matsuno, T. Araki, H. Shimizu, R. Hayashi, T. Fukuda, N. Nakamoto, H. Iijima, S. Nakamura, M. Kataoka, Y. Tamura, K. Tatsumi, T. Hibi, Y. Suzuki, T. Kanai	4. 巻 54
2. 論文標題 INDIGO survey Group: Adverse events in patients with ulcerative colitis treated with indigo naturalis: a Japanese nationwide survey.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 891-896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01625-2	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 M. Fujita, Y. Ito-Fujita, T. Iyoda, M. Sasada, Y. Okada, K. Ishibashi, T. Osawa, H. Kodama, F. Fukai, H. Suzuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Peptide TNIIIA2 Derived from Tenascin-C Contributes to Malignant Progression in Colitis-Associated Colorectal Cancer via α 1-Integrin Activation in Fibroblasts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci	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) 10.3390/ijms20112752	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 G. Yasuda, H. Ito, H. Kurokawa, M. Terasaki, H. Suzuki, Y. Mizokami, H. Matsui	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) 10.3164/jcbrn.17-108	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 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) 10.2147/DMSO.S185705	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 該当する

1. 著者名 Oshida N, Shida T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Kamimaki T, Okada K, Suzuki H, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J	4. 巻 9
2. 論文標題 Urinary levels of Titin-N fragment, a skeletal muscle damage maker, are increased in subjects with Nonalcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 19498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56121-7	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 該当する

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) 10.3164/jcbrn.17-108	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) 10.21037/jtd.2018.09.91	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) 10.1089/acm.2018.0057	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) 10.2147/DMSO.S185705	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 Oh S, Oshida N, Someya N, Maruyama T, Isobe T, Okamoto Y, Kim T, Shoda J	4. 巻 2
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 4 (1-11)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14062	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 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) 10.1007/s00280-019-03768-8	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 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) 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 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) 10.1007/s00535-017-1377-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計14件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 鈴木英雄、坪大輔、山田武史、森脇俊和、奈良坂俊明、松井裕史、溝上裕士
2. 発表標題 当院における若年性胃がんの特徴
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山敬子、岡田浩介、鈴木英雄、溝上裕士
2. 発表標題 人間ドックにおけるピロリ菌血清抗体検査と便中抗原検査併用の有用性についての検証
3. 学会等名 第58回日本消化器がん検診学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木英雄、岡田浩介、奈良坂俊明、溝上裕士、齋藤洋子、谷中昭典
2. 発表標題 当院人間ドックにおけるヘリコバクター・ピロリ感染診断と除菌療法
3. 学会等名 第25回日本ヘリコバクター学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田浩介, 石毛和紀, 藤 栄治, 正田純一
2. 発表標題 脂肪酸代謝に着目したマウス脂肪性肝炎におけるp62の役割
3. 学会等名 第105回消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志田隆史, 岡田浩介, 鈴木英雄, 正田純一
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の非肥満症例における臨床病態の検討
3. 学会等名 JDDW 2019
4. 発表年 2019年

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 鈴木英雄、青木利佳、吉村理江、齋藤洋子、中島滋美
2. 発表標題 双方向性を重視した胃粘膜画像診断の学習
3. 学会等名 第57回日本消化器がん検診学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 正田純一
2. 発表標題 胆嚢癌のリスクファクターは何か？
3. 学会等名 第54回日本胆道学会学術集会（招待講演）
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 岡田浩介，志田隆史，正田純一
2. 発表標題 骨格筋減少と内臓脂肪増加の体組成異常は非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）を悪化進展させる.
3. 学会等名 第54回肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計7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、青沼和隆、檜澤伸之、兵頭一之介、奈良坂俊明、鈴木英雄、山縣邦弘、千葉繁、川上康、坂根正孝、住田孝之、西山博之、松村明ほか著	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、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、齋藤洋子、笹島雅彦、安田貢、宮原広典、吉村理江、青木利佳、赤羽たけみ、八坂弘樹、蔵原晃一、平田敬、間部克裕、鈴木英雄ほか	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、三鴨廣繁、一ノ瀬正和、樋口和秀、持田智、小松則夫、亀井聡、山崎正志、三森経世、山本哲也、岡本美孝、大家基嗣、木村正、岡明、溝上裕士、鈴木英雄、奈良坂俊明、金子剛ほか	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 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 455
3. 書名 消化器疾患診断・治療指針	

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 335
3. 書名 膵・胆道疾患診療の最前線	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 83
3. 書名 胆と膵	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 89
3. 書名 胆と膵	

〔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 (Wasabi Eiji) (70396612)	筑波大学・医学医療系・講師 (12102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	岡田 浩介 (Okada Kosuke) (80757526)	筑波大学・附属病院・病院講師 (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)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関