

200933021A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明と診断法、

治療法の開発に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡上 武

平成22(2010)年3月

目 次

I. 総括研究報告

非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明と診断法、	1
治療法の開発に関する研究	岡上 武

II. 分担研究報告

1. 非アルコール性脂肪性肝疾患における鉄代謝異常に関する研究 分担研究：NAFLD鉄代謝異常の実態調査 — 血清NTBI測定系の確立 — 個別研究：NAFLD病態におけるヘプシジン発現異常の実験的検討	19
	高後 裕
2. NASHおよびC型慢性肝炎におけるインスリン抵抗性	27
	河田 純男
3. 日本における非B非C肝臓癌の統計学的解析	29
	小池 和彦
4. インスリン抵抗性と肝脂肪沈着の相互作用を抑制する 分子メカニズムに関する研究	36
	植木 浩二郎
5. NASH由来肝細胞癌の発生における dbpA 遺伝子の関与について	39
	有井 滋樹
6. 脂肪性肝炎モデル動物を用いたNASH発症進展メカニズムの解析 — 脂肪性肝炎における自然免疫および組織損傷修復機転の異常に関する検討	41
	渡辺 純夫
7. NASH肝細胞癌のコホート Study	49
	橋本 悦子
8. 非アルコール性脂肪性肝疾患（NASH/NAFLD）と慢性腎臓病（CKD）	56
	安居 幸一郎
9. 非アルコール性脂肪性肝疾患病態進展における invariant NKT 細胞の役割	62
	竹原 徹郎

10. 肝生検の適応となる非アルコール性脂肪性肝疾患同定の試み	66
西原 利治	
11. 非アルコール性脂肪性肝疾患における生活習慣の病的意義	70
宇都 浩文	
12. ゲノムワイド関連解析による非アルコール性脂肪性肝疾患関連遺伝子 の探索に関する研究	74
松田 文彦	
13. 日本人における非アルコール性脂肪性肝疾患の自然歴と線維化を 規定する臨床因子 – 連続肝生検による検討 –	76
篁 俊成	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	83
IV. 研究成果の刊行物・別刷	101

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

（H21 年度） 研究報告書

非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明と診断法、治療法の開発に関する研究

研究代表者 岡上 武 大阪府済生会吹田病院 院長

研究要旨：全体研究：(1) 糖尿病(DM)患者 4,313 例の database が完成し、DM 患者における肝炎ウイルスマーカー陽性率、飲酒者の比率と NAFLD を含む肝障害の実態が明らかになった。これらの症例を今後長期フォローし病型別進展度や年率肝発癌率を明らかにする。(2) 単純性脂肪肝(SS) 135 例、NASH 254 例の SNPs 解析で NASH 発症関連遺伝子が同定出来た。(3) SS と NASH の血液生化学的スクリーニング法として NAFIC スコア(ferritin, IRI, 4 型コラーゲン 7s のスコア化)が極めて有用である事が明らかになった。(4) NAFLD 573 例 (SS 143, NASH 430 例) 例の database が完成し、今後長期フォローし予後を明らかにする。(5) 高血圧 400 症例の database がほぼ完成した。(6) DM 患者、非 DM 患者の NAFLD 各 250 例の解析で DM 患者では非 DM 患者に比して線維化進展 NASH 例が多いことが判明した。(7) 肝癌合併 NAFLD 52 例の database が完成した。個別研究：老化のマーカーである SMP-30 は SS に比して NASH で有意に低下し、SMP30 は NASH の発症・進展に関与し、SS, NASH の鑑別に有用であることが判明した。その他、NASH からの年率発癌率、NASH 発症における免疫の関与（特に NKT 細胞の役割）、hepcidin を含む鉄代謝異常の機序など、個別研究が進展した。

研究分担者

高後 裕 旭川医科大学
消化器血液腫瘍制御学教授
河田純男 山形大学消化器病態制御学教授
小池和彦 東京大学消化器内科学教授
植木浩二郎 東京大学糖尿病代謝内科学
准教授
有井滋樹 東京医科歯科大学肝胆膵・総合
外科学教授
渡辺純夫 順天堂大学消化器内科学教授
橋本悦子 東京女子医科大学
消化器内科学教授
篁 俊成 金沢大学恒常性制御学准教授
安居幸一郎 京都府立医科大学
消化器内科学准教授
松田文彦 京都大学医学研究科疾患ゲノム
医学センター疫学解析分野教授
竹原徹郎 大阪大学消化器内科学准教授

西原利治 高知大学消化器病態学教授
宇都浩文 鹿児島大学消化器疾患・生活
習慣病学講師

研究協力者

田中延善 福井県済生会病院院長
中村直登 京都府立医科大学内分泌代謝
内科教授
角田圭雄 市立奈良病院消化器センター
朴 孝憲 大阪府済生会吹田病院糖尿病
内科部長
川中美和 川崎医科大学付属川崎病院
肝臓センター
中塔辰明 岡山済生会総合病院
糖尿病センター

A. 研究目的

肥満・糖尿病・高脂血症・高血圧など生活習慣病を基盤として発症する NAFLD の病態や進展因子の解明・血液検査での SS, NASH 鑑別・NASH の治療法の確立を目的とした。この研究は日常臨床や検診などに極めて有用であり、3 年間にこの研究班で NAFLD の遺伝的素因を含む病態解明、血液生化学的診断法の確立、治療のガイドライン作成を行い、NASH の診断法・治療法を明らかにし、NASH からの肝硬変・肝臓への進展防止を図ることが最終目的である。

B. 研究方法

全体研究：1)DM・高血圧患者の肝障害の実態の解明のための database を作成、2)SS, NASH の SNPs 解析による NASH 発症の遺伝的素因の解明、3)血液生化学的検査による単純性脂肪肝 (SS) と NASH の鑑別法の作成、4)adipocytokine その他臨床病理学的検討から NASH 進展因子の解明、(5)肝生検で診断した SS, NASH の長期フォローによる予後の解明、6)肝臓合併 NAFLD 症例の検討、7) NASH 治療アルゴリズム作成。

個別研究：NASH 発症・進展機序に関し、脂質代謝、糖代謝、鉄代謝や免疫の関与に関する研究を行う。また、NASH からの肝発癌について疫学、動物実験を行う。NASH 診断のバイオマーカーの探索を行う。

C. 研究成果

全体研究：全体研究：(1) 糖尿病(DM)患者 4,313 例の database が完成した (表 1)。うちわけは、男性 2,444 名、女性 1,869 例で、平均年齢はそれぞれ 63.3 歳、65.1 歳で、BMI の平均はそれぞれ 24.3, 24.3, ALT は 28.6IU/L, 23.0IU/L であった。HBs 抗原陽

性率は男性 1.9%, 女性 2.4%, HCV 抗体陽性率はそれぞれ 5.4%, 4.9%で日本人のキャリア率に比しやや高率であった。エタノール量換算で一日 60g/dl 以上の飲酒者は男性 5.0%, 女性 0.9%であった。

表 2 に男女別の ALT 値、血小板数(PLT)の分布を示した。ALT ≥ 31 IU/L は男性 28.6%, 女性 17.8%で、女性の ALT 上限値を 19IU/L とすると、20IU/L 以上を示す例は 44.0%と高率で、糖尿病患者では高率に肝障害を合併していた。PLT15 万/ μ l 未満例は肝線維化進展例が多いと考えられるが、男性では 13.0%, 女性は 8.7%が血小板数 15 万未満であった。

表 3 に BMI と ALT 値の関係を示した。男性、女性ともに BMI25 以上の例は 25 未満例に比して、ALT が有意($p < 0.05$)に高値であった。

過去 3 年間に済生会吹田病院で肝生検にて NAFLD と診断した症例は 252 例で、男性 112 例(44.4%)、女性 140 例(55.6%)であった。済生会吹田病院では糖尿病患者における肝生検の適応は、HBs 抗原・HCV 抗体ともに陰性で飲酒歴がなく、ALT ≥ 31 IU/L and/or 血小板数 ≤ 15 万で、腹部超音波検査で脂肪肝が疑われる症例である。全体の肝生検症例のうちわけは、単純性脂肪肝(SS)81 例(男性 46 例、女性 35 例、NAFLD 全体の 32.1%)、NASH171 例(男性 66 例、女性 105 例、67.9%)であった。

252 例中糖尿病罹患患者は 144 例、非糖尿病患者は 108 例で、糖尿病患者では NASH が 101 例(70.1%)、非糖尿病患者では NASH が 70 例(64.8%)で糖尿病患者では NASH の比率がやや高かったが有意差はなかった($p=0.0591$)(表 4)。糖尿病患者における NAFLD の分布を性別に検討したが、男女共に Matteoni の type 4 の頻度が圧倒的に高く、

それぞれ 62.0%, 69.9%であった (表 5)。

なお、Brunt 分類の type 4 の NASH 症例での検討では、糖尿病患者では非糖尿病患者に比して stage 2-4 の線維化進展例が有意に高頻度であった(64.5% vs 45.0%, $p=0.0308$)。

(2)SS136 例, NASH254 例をケースに、日本人の一般集団 5,145 例を対象群として、ゲノム全体から一塩基多型(SNP)576,736 箇所をマーカーとするゲノムワイド関連解析 (GWAS)を行った。SNPs 解析結果の詳細は分担研究者松田が報告しているように 22q13 に疾患と強い関連を示す領域を見出した。{詳細は分担研究者松田の報告欄を参照のこと}。

(3)NAFIC score を用いた血液生化的検査による SS, NASH の鑑別の検討。これは研究協力者の角田圭雄 (市立奈良病院) らが報告した NAFIC score の有用性を多施設共同研究で検討したものである。NAFIC score とは血清フェリチン値、IRI 値、血清IV型コラーゲン 7s 値の異常値の有無でそれぞれ 1 点あるいは 0 点とし、すべてが異常値を示す場合 3 点となるものである(表 6)。これを用いてまず市立奈良病院症例 177 例で検討し、済生会吹田病院を含む 442 例で評価した結果を表 9 に示す。SS, NASH の鑑別は AU-ROC でそれぞれ 0.849, 0.766 であり、従来の海外からの報告に比してより有用であった (表 7)。現在 soluble CK-18 など、新しいマーカーの臨床的意義を検討中である。

(4) NAFLD573 例 (SS143,NASH430 例) の database が完成した。

(5)高血圧 400 症例の database が完成した。

(6)肝癌合併 NAFLD 症例 52 例が集積でき、さらに症例を追加中である。52 例中男性 35 例、女性 17 例で、平均年齢はそれぞれ 69.3 歳、69.9 歳であった。肝線維化を反映する血小板数の平均値は男性肝癌例では 13.9 万、女性肝癌例では 8.4 万で、女性肝癌症例の多くは線維化進展例であったが、男性肝癌症例には線維化軽度症例が約 1/3 を占めていた。

(7)治療のアルゴリズム作成は現在進行中の薬物療法の治療効果を見た上で平成 22 年度に作成する。

個別研究:老化のマーカーである senescence marker protein -30 (SMP-30)は Ca イオン efflux 作用、antiapoptotic 作用を有する。SMP-30 を knock out すると肝細胞のアポトーシスとともに電顕的に肝細胞ミトコンドリア障害、脂肪滴の出現など、ヒトの NASH 類似の所見が観察されることから、SMP-30 が SS と NASH の鑑別に有用である可能性を考え、ヒト NAFLD 症例における SMP-30 の動態を検討した。SMP-30 の免疫染色では Matteoni type 1,2(SS) に比して type 3,4(NASH)で明らかに染色性が低下し、肝組織を用いた SMP-30 の定量でも NASH では線維化の進展に比例して有意に SMP-30 が低下していた (図 1)。酸化ストレスによる核 DNA 障害を反映する 4HNE の免疫染色と SMP-30 の定量との関係を検討すると両者は有意な逆相関の関係を示した(図 2)。これらの成績は SMP-30 が NASH の発症・進展に関与していることを意味している (岡上と朴分担研究者)。

NAFLD における鉄過剰蓄積の簡便な診断法として血清法として血清非トランスフェリン結合鉄(NTBI)定量法を開発した。また、

NAFLD モデルマウスを用いて、脂肪肝組織におけるヘプシジンの発現低下による腸管からの食事鉄吸収亢進を証明した（高後分担研究者）。

病態解明 NAFLD における肝脂肪化にインスリン抵抗性と血中 adiponectin 低値が関与していることを、山形県高畠町での住民検診住民検診と Zucker 糖尿・肥満モデルに高脂肪食を投与し、高度脂肪肝を作成し検討し明らかにした（河田分担研究者）。

NASH からの発癌に関する大規模疫学調査はないが、今回非 B 非 C 型肝炎患者について、性、年齢、BMI、飲酒量、臨牀検査データをもとに対応分析とクラスター分析を行った。2,524 名の肝癌のうち、非 B 非 C 型肝炎は 211 名で、3 つのクラスターに分類できた。うち 41 名は女性、高齢、非飲酒者、BMI 高値、高度肝機能異常などで特徴付けられ、これを NASH 関連肝癌と考えると非 C 型肝炎の 19.4%、全肝癌の約 2%を占めた（小池研究分担者）。

肥満における炎症の端緒は脂肪細胞および肝臓への免疫応答細胞の浸潤・活性化であるとの仮説をたて、細胞周期調節因子である WTAP-1 のヘテロ欠損マウスにおいて、高脂肪食負荷で内臓脂肪の沈着が減少し、インスリン感受性であることや肝臓への脂肪沈着が少ないことを明らかにした。その際、脂肪細胞のみならず肝臓にもマクロファージ浸潤が有意に減少していた（植木研究分担者）。

Y-Box 蛋白である dbpA 遺伝子は肝発癌に関係していることを既に報告しているが、メタボリックシンドロームおよび NASH 由来の肝癌の癌部、非癌部で dbpA の mRNA 発現を

検討したところ、肝炎ウイルス起因の肝癌症例よりも高値であり、その発現制御にメチル化が関与している可能性が示唆された（有井研究分担者）。

NASH の病態形成に免疫が関与していることが指摘されており、メタボリックシンドロームモデル動物である KK-A^yマウス肝臓で検討したところ肝 NKT 細胞分画は有意に減少し、NKT 細胞特異的リガンドである α -galactosylceramide 投与でサイトカイン誘導も有意に抑制され、NKT 細胞を主軸とした肝内自然免疫系が NASH の病態に深く関与しており、治療のターゲットになる可能性が示唆された（渡辺研究分担者）。

NASH 起因の肝癌の予後、再発率につき、C 型肝炎起因の肝癌と比較検討した。5 年生存率は NASH-HCC で 55.2%、HCV-HCC で 50.6%、5 年再発率はそれぞれ 69.8%、83.1%で有意差はなかった。また NASH-HCC は多中心性発癌の可能性が高かった（橋本研究分担者）。

NAFLD の発症と予後に起因する生活習慣病の各因子を明らかにすることとした。対象は NAFLD178 例で、初回観察時の HbA1c, BMI, HOMA-IR はそれぞれ 7.5%, 29kg/m², 3.9 であった。2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症、メタボリックシンドロームの罹患率はそれぞれ 76,35,64,38%であった。平均観察期間は 3.0 ± 2.1 年間で肝線維化は 11 例(28%)が悪化、12 人(31%)が改善、16 人 (41%) が不変であった。多変量解析から、 Δ HbA1c のみが肝線維化進展の予測因子で(p=0.03),各種治療法を Cox 比例ハザードモデルで解析すると、インスリン治療が肝線維化を改善する独立した予知因子であった（篁研究分担者）。

高血圧患者は NAFLD を高率に合併することが判明しているが、透析を受けている慢性腎臓病(CKD)は高血圧、糖尿病を背景に発症することが多い。CKD, NAFLD とともに酸化ストレスやインスリン抵抗性が発症要因であり、共通した病態を基盤にしているが、両者の関連性の検討はほとんどみられない。肝生検で NAFLD と診断した 140 名の CKD 合併率と CKD 合併に寄与する危険因子を検討した。140 名中 22 名(16%)に CKD が合併し、SS70 例中 5 名(7%)に、NASH70 例中 17 例(27%)に CKD 合併が見られ、CKD 合併に有意に関連する危険因子は NASH, 肥満、高血圧で、特に肥満は独立した危険因子であった(安居研究分担者)。

NASH 発症・進展における自然免疫系の役割を明らかにするために、invariant NKT(iNKT)に注目した。iNKT は肝臓に豊富に存在する自然免疫細胞の一種で、炎症に対する促進的作用と抑制的作用とのいずれも有することから、モデルマウスを用いて検討した。iNKT 細胞が欠損する J α 18 欠損マウス(KO)と野生型マウス(WT)を用い、高脂肪食(HFD)あるいは通常食(ND)で比較検討した。iNKT 細胞欠損マウスに高脂肪食を負荷すると、肝臓の脂肪化とともに、野生型マウスでは認めない炎症性サイトカイン・ケモカインの発現増大や炎症細胞浸潤を認め、iNKT 細胞が NASH の病態進展に重要な役割を果たしていると思われた(竹原研究分担者)。

血液生化学的に NASH と診断できる方法を確立するために、多変量解析により NASH 進展に関与する因子を明らかにすることとした。その結果、NASH を疑って肝生検を考慮する項目として、脂肪肝、ALT 高値、血小板

数、線維化マーカーとともに空腹時インスリン高値(IRI 高値)が重要であることが判明した(西原研究分担者)。

生活習慣病と NAFLD との関連性を疫学調査とともに実験的に検討した。2255 名の検診受診者を対象にした検討では、肥満がもっとも重要で、高血圧と喫煙は関連性がなかった。動物モデルでの検討からも高血圧は脂肪肝や線維増生に関与していなかった(宇都研究分担者)。

(倫理面への配慮)

研究計画全般において[ヘルシンキ宣言]、[ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針]、[疫学研究に関する倫理指針]、[臨牀に関する指針]を遵守する。

インフォームドコンセント取得に使用する患者用説明書や承諾書の文言に関しては、研究計画と同様に当該施設の倫理委員会に申請し、許可されたものを使用する。

個人情報保護のためにサンプルの匿名化を行い、サンプルとデータの管理を厳重に行う。

D. 考察

糖尿病患者は高率に肝機能異常を伴っており、糖尿病患者にみられる肝障害の多くは NAFLD と推察されるが(ALT 異常、血小板数低下)、B 型および C 型肝炎ウイルスマーカー陽性率は非糖尿病患者より高い傾向にあり、肝炎ウイルス感染に注意する必要がある。ただし、糖尿病患者の年齢別 HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率が有意に非糖尿病患者より高率か否かは、各地域別に年齢をマッチさせて比較検討する必要がある。

NAFLD を疑い肝生検を施行した患者の約 7 割は NASH で、特に糖尿病患者では NASH の頻度が高く、今後このような患者の予後を

明らかにする事が重要である。

NAFLD の SNPs 解析により、NASH 発症関連遺伝子が染色体 22q13 に同定できた。糖尿病合併、非合併の単純性脂肪肝(SS),NASH の多数例の database が完成しており、今後長期フォローすることにより、これらの予後が明らかにできるものと期待される。

また、NAFIC score は血液生化学的に SS, NASH の鑑別に有用と判明したことから、今後 NAFLD の肝生検の適応症例の決定に広く用いられるものと期待される。また、現在新たな血液生化学マーカーの有用性も検討しており、平成 22 年度にはより有用な診断法が出来るものと期待している。肝発癌例は男性例に多く、女性例に比して男性例では血小板数が有意に多い例が多数見られたことから、男性 NAFLD 症例の発癌には女性とは異なる因子が関与している可能性が考えられた。

E. 結語

- 1) 糖尿病患者では非糖尿病患者に比して B 型および C 型肝炎ウイルス陽性率が高かった。
- 2) 糖尿病は NASH 発症因子としてきわめて重要で、糖尿病患者では単純性脂肪肝よりも NASH を高率に合併していた。
- 3) NASH 発症関連遺伝子が染色体 22q13 に同定できた。
- 4) 血液生化学的に単純性脂肪肝(SS)と NASH を鑑別するのに、血清フェリチン、IRI, 4 型コラーゲン 7s をスコア化 NAFIC score が有用であった。
- 5) 長期フォロー用の多数例の糖尿病症例、高血圧症例や、肝生検で診断した単純性脂肪肝、NAS 例の database が完成した。
- 6) 肝癌合併 NAFLD の database が完成し 52 例(男性 35 例、女性 17 例)登録でき、男性例では有意に血小板数が多かったことか

から男性 NAFLD からの発癌には女性とは異なる因子が関与している可能性が示唆された。

7) 老化のマーカーである SMP-30 は単純性脂肪肝と NASH の鑑別に有用で、NASH の進展因子としても重要と思われた。

8) NASH 発症に関連する NKT 細胞の役割など免疫学的機序や鉄代謝の役割などが明らかになった。

9) NAFLD/NASH の発症・進展に関連する免疫学的機序、鉄代謝異常などの個別研究が進展した。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi K, Itoh Y, Yokomizo C, Nishimura T, Niimi T, Fujii H, Okanoue T, Yoshikawa T. Blockade of interleukin-6 signaling enhances hepatic steatosis but improves liver injury in methionine choline deficiency diet-fed mice. Lab Invest in press
- 2) Park H, Ishigami A, Shima T, Mizuno M, Maruyama N, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, Okanoue T. Hepatic senescence marker protein-30 is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol in press
- 3) Yasui K, Harano Y, Mitsuyoshi H, Tsuji K, Endo M, Nakajima T, Minami M, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus. J Gastroenterol 45: 95-104, 2009
- 4) Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H, Yasui K, Minami

- M, Takehara T, Tanaka E, Onji M, Toyota J, Chayama K, Yoshioka K, Izumi N, Akuta N, Kumada H. Predictive value of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study. *J Gastroenterol* 44: 952-963, 2009
- 5) Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Tanaka S, Taniwaki M, Arie S, Okanoue T, Yoshikawa T. A novel amplification target, ARHGAP5, promotes cell spreading and migration by negatively regulating RhoA in Huh-7 hepatocellular carcinoma cells. *Cancer lett* 275: 27-34, 2009
 - 6) Endo M, Yasui K, Nakajima T, Gen Y, Tsuji K, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Tanikaki M, Tanaka S, Arie S, Okanoue T, Yoshikawa T. Infrequent amplification of JUN in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 29: 4989-4994, 2009
 - 7) Nishikawa T, Nakajima T, Katagishi T, Okada Y, Jo M, Kagawa K, Okanoue T, Itoh Y, Yoshikawa T. Oxidative stress may enhance the malignant potential of human hepatocellular carcinoma by telomerase activation. *Liver Int* 29: 846-856, 2009
 - 8) Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y, Endo M, Tsuji K, Minami M, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 39:366-373, 2009
 - 9) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet count. *Hepatol Res* 38: 27-36, 2008
 - 10) Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, Nakashima T, Okanoue T. Evidence of oxidative stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 38:348-353,2008
 - 11) Umemura A, Itoh Y, Itoh Y, Yamaguchi K, Nakajima T, Higashitsuji H, Onoue H, Fukumoto M, Okanoue T, Fujita J. Association of gankyrin protein expression with early clinical stages and insulin-like growth factor-binding protein 5 expression in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 47: 493-502, 2008
 - 12) Zen K, Yasui K, Nakajima T, Zen Y, Zen K, Gen Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Mitsufuji S, Tanaka S, Itoh Y, Nakamura Y, Taniwaki M, Arie S, Okanoue T, Yoshikawa T. ERK5 is a target for gene amplification at 17p11 and promotes cell growth in hepatocellular carcinoma by regulation mitotic entry. *Genes Chromosomes Cancer* 48: 109-120, 2008
2. 学会発表
- 1) Okanoue T, Park H, Toshihide Shima, Mizuno M, Umemura A, Nakayama M, Ishigami A, Ohta M, Maruyama N, Obayashi H. Senescence marker protein-30 is involved in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and it might become a potential marker for diagnosis and staging of nonalcoholic fatty liver disease. 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2009 Nov 2; Boston, USA
 - 2) Umemura A, Park Y, Nakayama M, Nakajima Y, Mori H, Mizuno M, Hsima T, Okanoue T. Clinico-pathological analysis of liver injury in 2045 Japanese type 2 Diabetes mellitus patients in one big diabetic clinic. 61th Annual Meeting of the American Association for

the Study of Liver Disease (AASLD). 2009 Nov 2; Boston, USA

3) Yamaguchi K, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Blockade of interleukin 6 trans-signaling enhanced hepatic steatosis but improved liver injury in methionine choline deficiency mice. 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2009 Nov 3; Boston, USA

表1. 糖尿病患者4,313例の男女別背景因子

(Mean ± SD)	male (2444)	Female (1869)
Age	63.3 ± 11.7	65.1 ± 13.1
Height (cm)	166.1 ± 6.5	152.8 ± 6.3
BW (kg)	67.3 ± 12.7	56.9 ± 12.4
BW (peak,kg)	76.0 ± 14.4	63.9 ± 12.4
BMI	24.3 ± 3.9	24.3 ± 4.8
AC (cm)	87.1 ± 10.2	85.9 ± 12.3
AST (IU/L)	26.0 ± 16.1	24.2 ± 14.5
ALT (IU/L)	28.6 ± 23.8	23.0 ± 18.5
GGT (IU/L)	56.2 ± 76.7	31.3 ± 38.8
PLT (× 10 ⁴)	20.9 ± 5.9	22.2 ± 6.0
T-Chol (mg/dl)	187.8 ± 36.7	197.2 ± 35.8
TG (mg/dl)	144.0 ± 117.1	126.1 ± 76.6

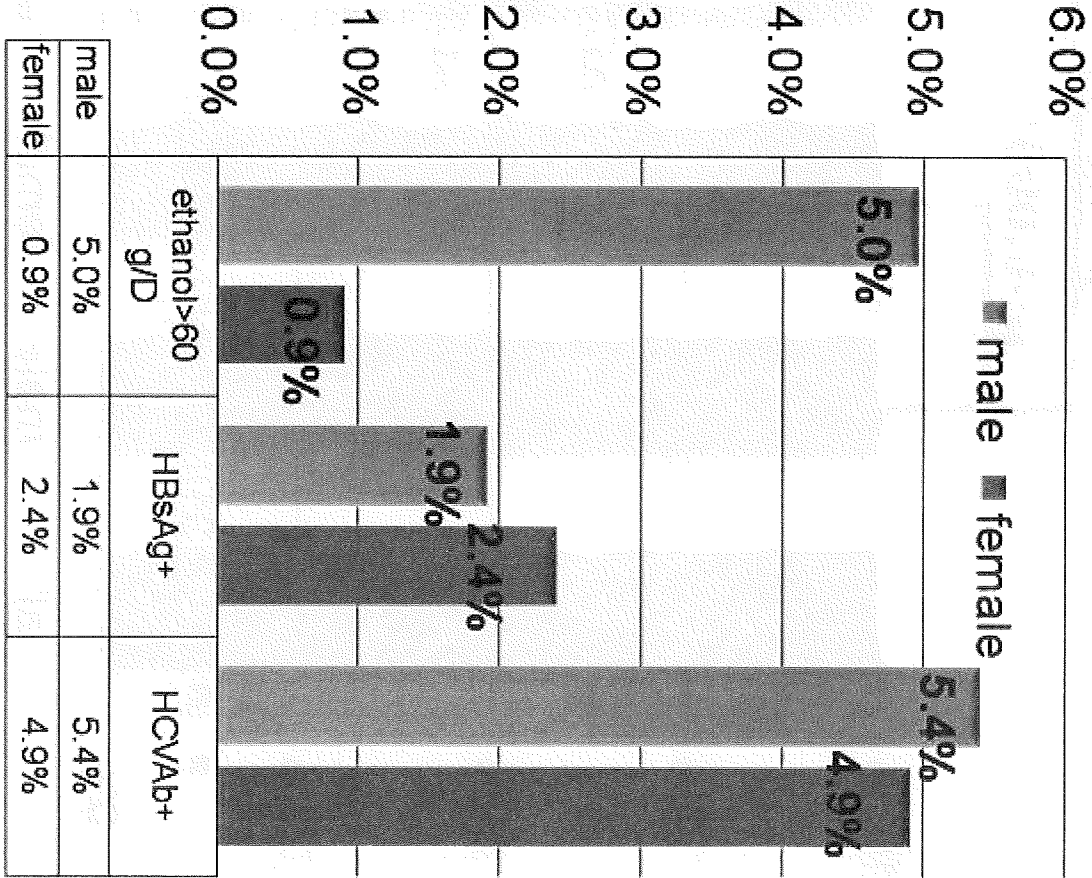


表2. 糖尿病4,313例の血清ALT, 血小板数の分布

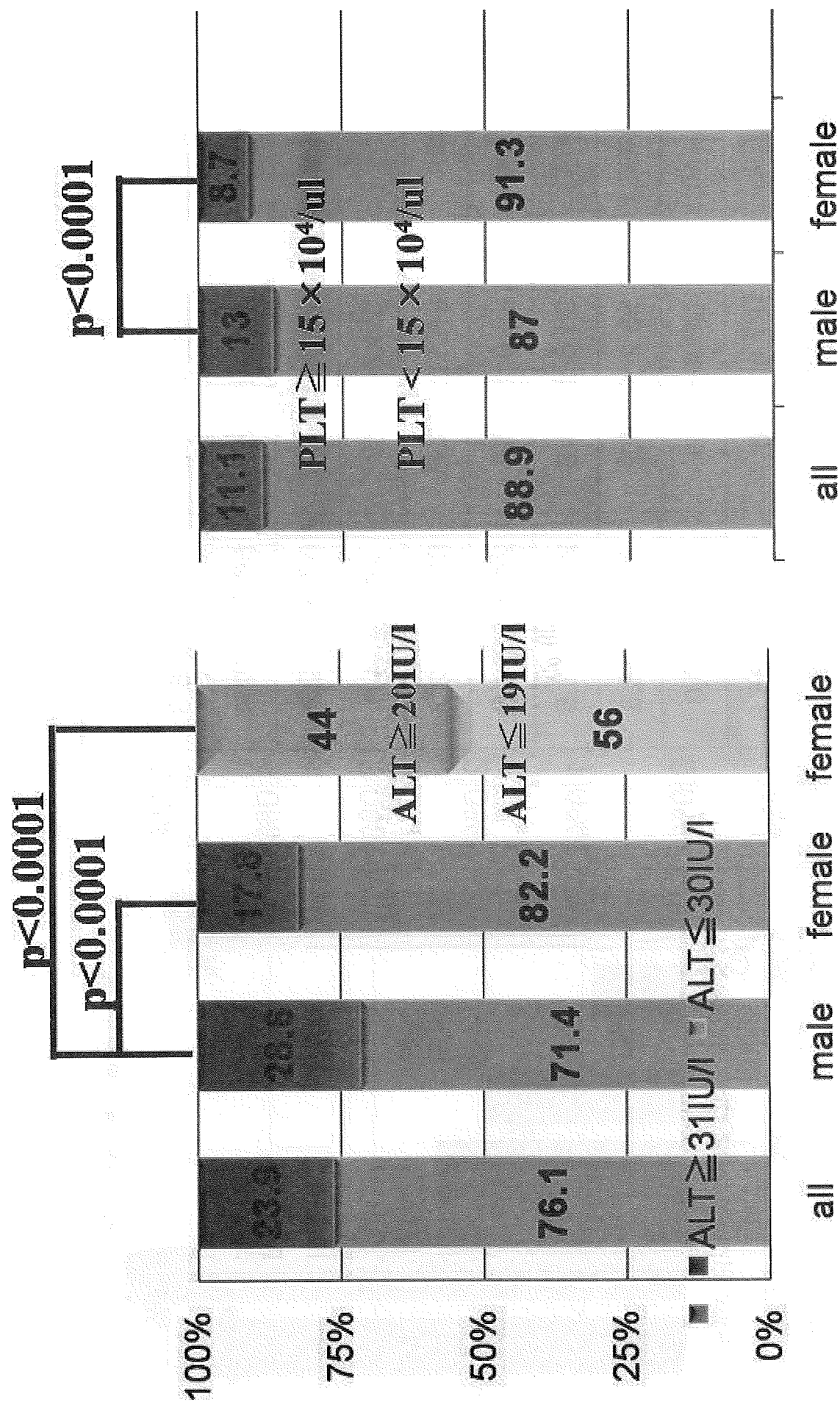
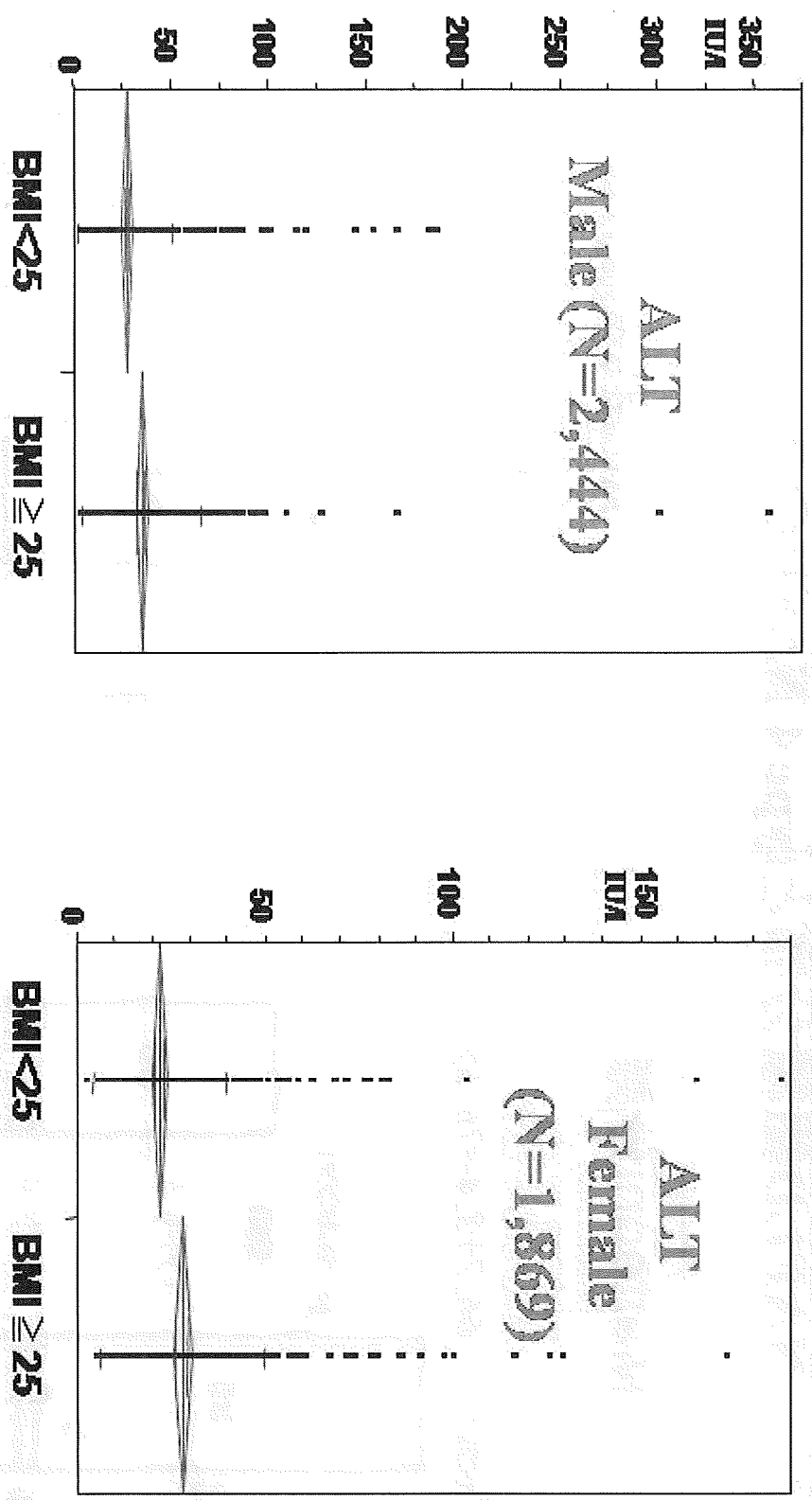


表3. 糖尿病患者におけるBMIと血清ALT値の相関



Mean ± SD			
BMI < 25	25.4 ± 20.0 (IU/L)	BMI < 25	21.5 ± 16.7 (IU/L)
BMI ≥ 25	35.1 ± 29.3 (IU/L)	BMI ≥ 25	27.7 ± 22.4 (IU/L)

Student's t p<0.05

Student's t p<0.05

表4. 済生会吹田病院のNAFLD 252例の糖尿病合併有無別
NAFLD組織分布とtype 4 NASHのBrunt stage分類

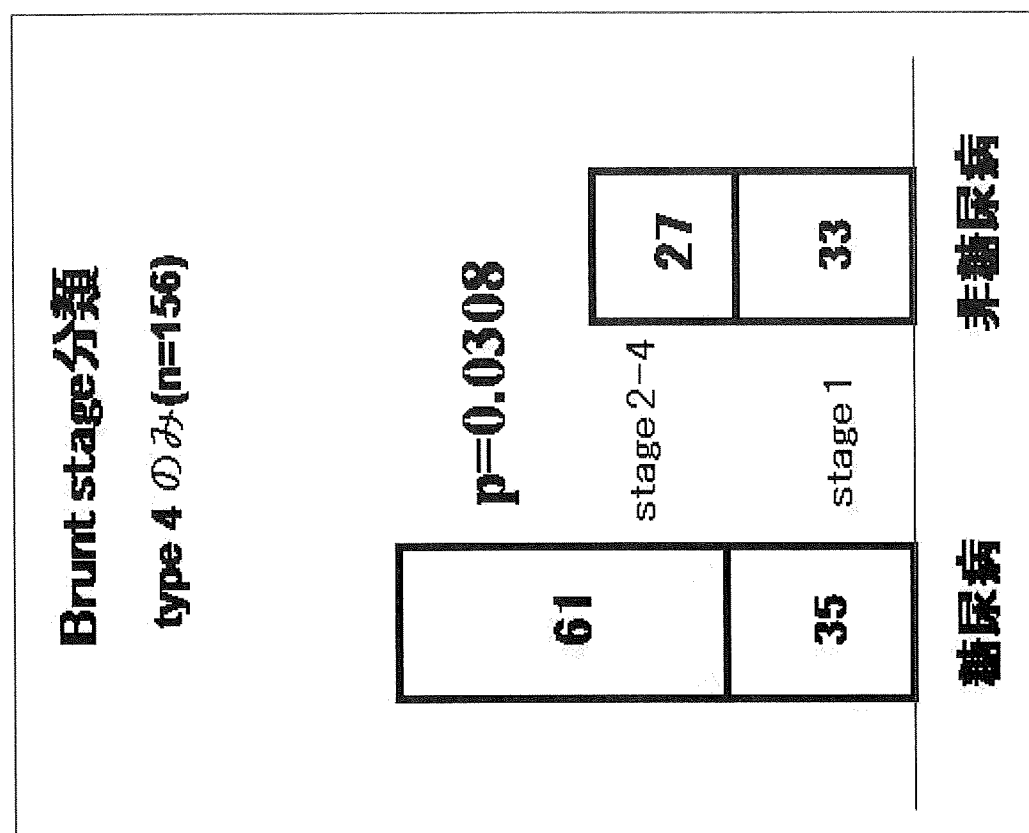
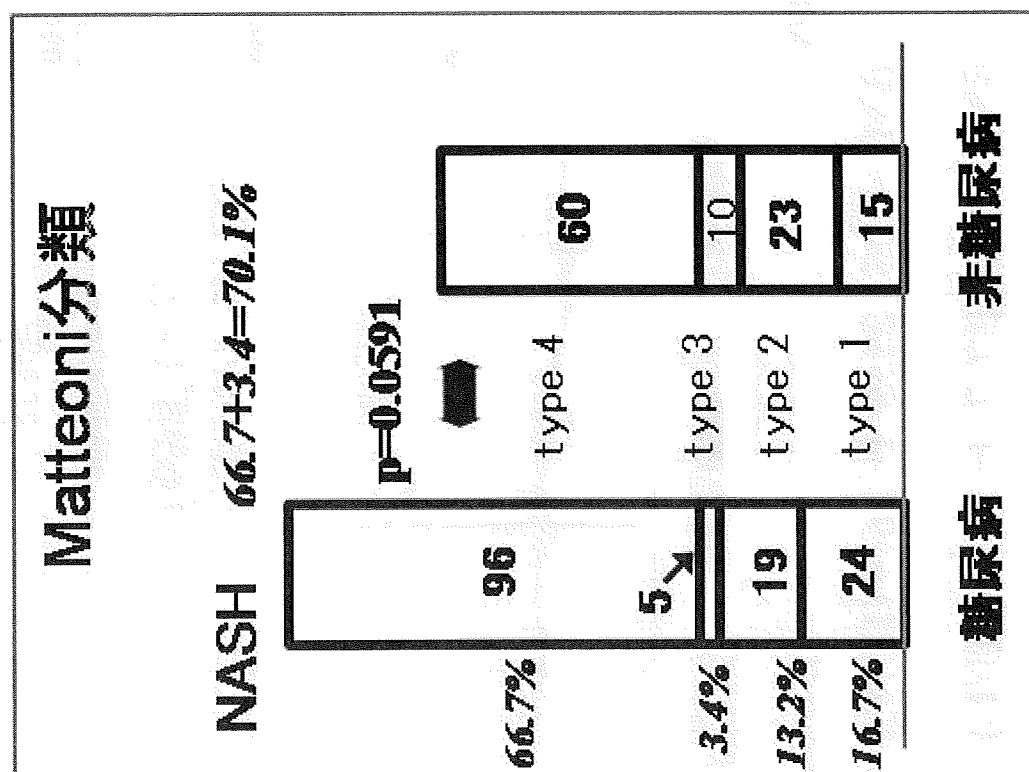


表5. 糖尿病合併NAFLD144例におけるMatteoni分類の内訳

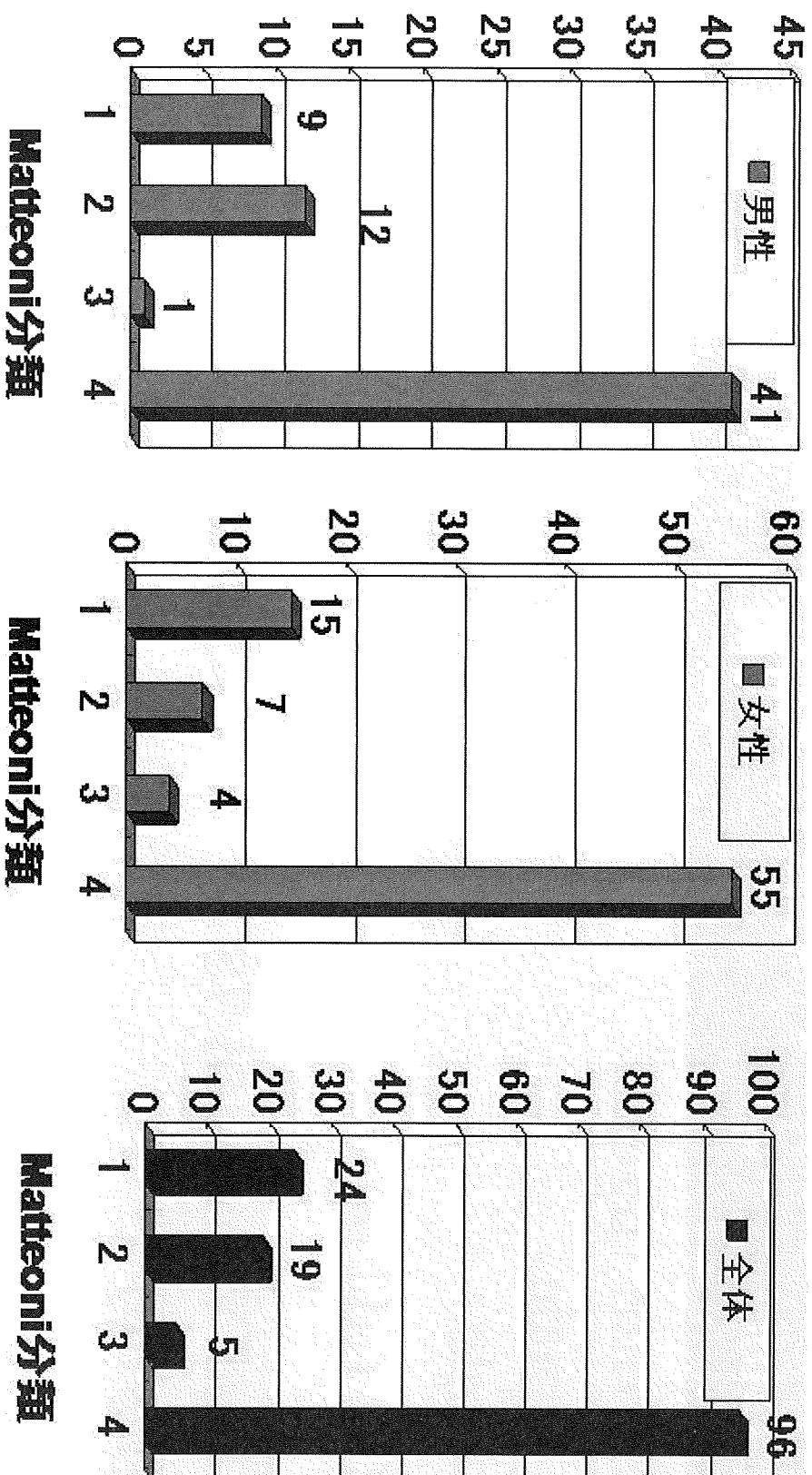


表6. NAFIC score
(NASH, ferritin, insulin, typeIV collagen 7S)

Variables	0点	1点
1. Ferritin (ng/ml)		
female	<200	≥200
male	<300	≥300
2. IRI (μU/ml)	<10	≥10
3. TypeIV collagen 7S (ng/ml)	<5.0	≥5.0

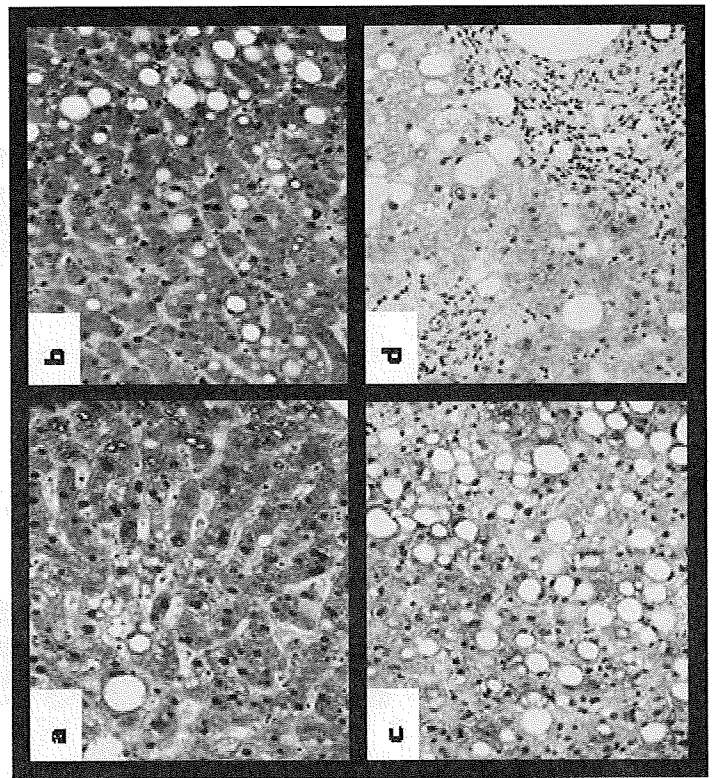
表7. SSとNASH鑑別のためのNAFIC scoreと他のscoring systems
との有用性の比較 - ROC curveでの検討

		Simple steatosis vs. NASH	Simple steatosis +NASH stage 0-1 vs. NASH stage2-4	Simple steatosis +NASH stage 0-2 vs. NASH stage3-4
NAFIC	Estimation (n=177)	0.849	0.817	0.837
	Validation (n=442)	0.766	0.795	0.829
HAIR (IK index>5)	Estimation (n=177)	0.632	0.549	0.448
	Validation (n=432)	0.636	0.620	0.631
Palekar et al.	Estimation (n=173)	0.784	0.794	0.847
	Validation (n=390)	0.711	0.798	0.826
Gholam et al.	Estimation (n=177)	0.829	0.784	0.713
	Validation (n=442)	0.758	0.787	0.739

图 1.

Immunostaining of SMP30 in Liver Tissue

- (a) $NAS \leq 2$
- (b) $NAS = 3-4$
- (c) $NAS \geq 5$
- (d) $NAS \geq 5$



SMP30 Levels in Liver Tissue

- Simple Steatosis
- Mild-NASH (stage 0-1)
- Moderate-NASH (stage 2)
- Advanced-NASH (stage 3-4)

