

析されるため、個人情報保護される。

C. 研究結果

①ND 飼育下では、KO マウスは WT マウスに比して ITT におけるインスリン感受性が亢進しており、GTT でも耐糖能が良好であった。一方、HD 飼育下では KO マウスは WT マウスに比して、血糖値・インスリン値ともに有意に低く、ITT でもインスリン感受性亢進を認め、GTT では耐糖能も有意に改善していた。脂肪組織におけるマクロファージ数は、HD 飼育によって週齢を追うごとに増加するが、KO マウスではその増加の度合いが著明に低下していた。また、WT マウスでは内臓脂肪組織における炎症性アディポカインの発現も HD 飼育によって週齢を追うごとに増加するが、KO マウスでは増加が抑制されていた。同様に、WT マウスでは HD 飼育によって肝臓におけるマクロファージマーカーの発現も著しく増加するが、KO マウスの肝臓では、その増加が有意に抑制されており、炎症性サイトカインの発現も WT マウスに比して有意に低下していた。また、HD 飼育下では KO マウスの肝中性脂肪含量も WT マウスに比して有意に低下しており、脂肪酸合成に関与する転写因子や酵素の発現は変わらなかったが、PPAR γ や PPAR γ によって発現調節がなされていると考えられている酵素群の発現が有意に抑制されていた。このような変化を制御する機構を解明するため、高脂肪食負荷マウスの脂肪組織において、免疫担当細胞の浸潤を経時的に観察したところ、CD8 陽性 T リンパ球がマクロファージの浸潤に先立って増加することから、これらの T リンパ球から放出されるケモカインなどがマクロファージの誘導の端緒となることが示唆された。②糖尿病代謝内科病棟に入院した 525 名の患者に関してデータベースに登録した。

D. 考察

WTAP がヘテロに欠失すると、高脂肪食負荷による肥満に対して抵抗性となり、脂肪組織や肝臓へのマクロファージの浸潤が抑制され、それに伴って両組織での炎症性サイトカインの発現増加も抑制されていた。

また、肝臓においては、KO マウスでは肝臓での脂肪沈着も著明に抑制されており、それは主に脂肪酸酸化の亢進と脂肪酸取り込みの障害によるものと考えられた。この肝臓における脂肪蓄積の制御は、肝臓における PPAR γ の発現抑制によることが示唆された。これらの実験結果から、NAFLD, NASH において 1st hit, 2nd hit と考えられていた脂肪沈着と炎症反応の間に相互作用が存在することが考えられた。また、PI3K γ の活性抑制あるいは CD8 陽性 T リンパ球活性化抑制によるマクロファージの脂肪組織・肝臓への浸潤抑制が、1st hit, 2nd hit を共に抑制できる NAFLD, NASH の治療法となる可能性が示唆された。

E. 結論

肝臓におけるマクロファージあるいは他の免疫担当細胞による何らかの刺激を介して、肝臓の脂肪沈着と炎症が相互的に影響を及ぼしあっていることを明らかにした。このことから、NAFLD, NASH においても、1st hit, 2nd hit は相互に影響していることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hashimoto H, Arai T, Mori A, Kawai K, Hikishima K, Ohnishi Y, Eto T, Ito M, Hioki K, Suzuki R, Ohsugi M, Saito M, Ueyama Y, Okano H, Yamauchi T, Kubota N, Ueki K, Tobe K, Tamaoki N, Kadowaki T, Kosaka K: Reconsideration of Insulin Signals Induced by Improved Laboratory Animal Diets, Japanese and American Diets, in IRS-2 Deficient Mice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117:577-586, 2009
2. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T, Nagai R: CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 15:914-920, 2009

3. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kaneko K, Okazaki Y, Bardeesy N, Ohnishi S, Nagai R, Kadowaki T: Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 382:51-56, 2009
4. Watanabe T, Kubota N, Ohsugi M, Kubota T, Takamoto I, Iwabu M, Awazawa M, Katsuyama H, Hasegawa C, Tokuyama K, Moroi M, Sugi K, Yamauchi T, Noda T, Nagai R, Terauchi Y, Tobe K, Ueki K, Kadowaki T: Rimonabant Ameliorates Insulin Resistance via both Adiponectin-dependent and Adiponectin-independent Pathways. *J Biol Chem* 284:1803-1812, 2009
2. 学会発表
植木浩二郎、小林直樹、門脇孝。 Class 1B PI3 キナーゼ制御による肥満糖尿病治療の可能性の検討。シンポジウム 2：インスリン抵抗性と炎症～アディポサイエンスの臨床応用の視点から～ 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会 (May 22 2009)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
 1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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）
研究分担報告書

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

研究分担者 有井 滋樹 東京医科歯科大学 肝胆膵・総合外科 教授

研究要旨 dbpA 遺伝子は肝細胞癌の発生に関与するとの知見に基づいて本研究を行った。その結果、メタボリックシンドロームおよび NASH 由来肝癌においては癌部、非癌部ともにその mRNA 発現が肝炎ウイルス由来の場合よりも高いことが示され、その発現制御にはメチル化に関与している可能性が示唆された。

A.研究目的

メタボリックシンドロームや NASH を背景にもつ肝細胞癌患者の発癌の分子機構の一端を解明することを目的とする。

B.研究方法

Y-Box 蛋白である dbpA 遺伝子が肝細胞癌の発癌に関与することを報告しているが、本研究ではメタボリックシンドロームおよび NASH を背景に有する肝細胞癌患者 60 症例の切除標本（癌部、非癌部）の解析から dbpA 遺伝子の発癌における意義をその遺伝子発現とメチル化の観点から検討した。（倫理面への配慮）ヘルシンキ宣言を順守し、個人情報保護の立場から本研究を行った。

C.研究概要

dbpA mRNA が肝細胞癌においては高発現し、慢性肝炎、肝硬変では発現は低下した。非癌部肝組織では NASH 由来において高発現を示した。非ウイルス背景の癌組織ではウイルス背景癌よりも発現が高い傾向にあった。メタボリックシンドローム危険因子が高い症例の癌組織、非癌部肝組織では dbpA mRNA の発現が高く、とくに糖尿病合併症例においては癌部の発現がもっとも有意に高値であった。

以上の発現程度は同遺伝子プロモーター CpG 領域のメチル化/非メチル化状態と有意に相関した。

D.考察

1. dbpA mRNA 発現はメタボリックシンドロームを有する肝細胞癌において高い発現を示し、その発癌過程に関わっている可能性が示唆された。2. NASH 由来肝細胞癌の非癌部肝組織はウイルス性由来の肝組織より有意に高い dbpA mRNA の発現が認められた。3. メタボリックシンドローム、NASH を背景にもつ肝細胞癌の dbpA 発現はメチル化により制御されている可能性が示唆された。

E.結論

dbpA 遺伝子が NASH、メタボリックシンドロームにおける肝細胞癌発生にかかわる可能性が示唆された。

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表

1.論文発表

Takamatsu S, Noguchi N, kudo A, Nakamura N, Kawamura T, Teramoto K, Igari T, Arii S.

Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma.

Hepatogastroenterology, 2008;55:609-614.

2.学会発表

1.野口典男, 吉武健一郎, アディクスナラマ, 工藤 篤, 黒川敏昭, 中村典明, 田中真二, 有井滋樹.非 B 非 C 型肝細胞癌における生活習慣病, 非アルコール性脂肪性肝炎との関連性と切除成績への影響. 第 109 回日本外科学会定期学術集会, 福岡, 2009.4.2.

2.伊藤浩次, 平沼 進, 田中真二, 有井滋樹.非 B 非 C 型肝細胞癌切除症例の検討. 第 95 回日本消化器病学会総会, 札幌, 2009.5.9.

3.野口典男, 田中真二, 有井滋樹.非 B 非 C 肝癌切除例における, 生活習慣病, NASH との関連性と切除成績の検討.第 45 回日本肝臓学会総会, 神戸, 2009.6.4.

4.吉川昌平, 飯島尋子, 石井昭生, 坂井良行, 会澤信弘, 山本晃久, 岩田恵典, 榎本平之, 田中弘教, 今西宏安, 下村莊治, 中村秀次, 西口修平, 工藤 篤, 有井滋樹, 和氣健二郎.NASH ラットモデル (MCDD ラット) におけるクッパー細胞の貪食能の検討.第 45 回日本肝臓学会総会, 神戸, 2009.6.4.

5.アディクリスナ ラマ, 野口典男, 吉武健一郎, 光法雄介, 村形綾乃, 松村 聡, 藍原有弘, 入江 工, 工藤 篤, 中村典明, 田中真二, 有井滋樹.切除症例から見た非 B 非 C、NASH 由来肝癌と生活習慣病との関連.第 45 回日本肝臓研究会, 福岡, 2009.7.4.

6.Saito M, Iijima H, Yoshikawa S,Aizawa N,Nishiguchi S, Kudo A, Arii

S. The mechanism of decrease in ultrasound contrast enhancement during kupffer phase in NASH patients-study using NASH rat model. AASLD 2008:The59th Annual Meeting of The American Association for The Study of Liver Diseases, San Francisco,America,2008.10.31-11.4.

7.吉川昌平, 飯島尋子, 斉藤正紀, 西口修平, 中西憲司, 工藤 篤, 有井滋樹, 市之瀬志津子, 和氣健二郎.NASH ラットモデル (MCDD ラット) におけるクッパー細胞の貪食能の検討.第 22 回肝類洞壁細胞研究会, 2008.11.29.

8.工藤 篤, 末松 誠, 藍原有弘, 落合高德, 中村典明, 伊東浩次, 田中真二,有井滋樹.虚血再灌流障害における非アルコール性脂肪肝の脆弱性の病態生理.第 107 回日本外科学会定期学術集会, 大阪, 2007.4.11.

H.知的財産の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得

なし。

2.実用新案登録

なし。

3.その他

なし。

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）
分担研究報告書

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—

研究分担者 渡辺 純夫 順天堂大学医学部・消化器内科・教授
研究協力者 池嶋健一 同 准教授

研究要旨：非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の病態に肝内自然免疫系の異常が関与している可能性が示唆されているが、詳細は不明の点が多い。そこで本研究では、メタボリックシンドロームモデル動物であるKK-A^yマウスにおける肝NKT細胞分画の発現異常について検討を行った。KK-A^yマウスの肝臓ではNKT細胞分画が有意に減少しており、NKT細胞特異的リガンドである α -galactosylceramide投与によるサイトカイン誘導も有意に抑制された。この傾向は高脂肪食投与により増強し、NKT細胞のアポトーシス誘導が関与していることが明らかになった。また、チアゾリジン系誘導体であるピオグリタゾン[®]はKK-A^yマウスのNKT細胞分画を増加させ、サイトカイン産生能も回復させることが判明した。以上の検討から、NKT細胞を主軸とした肝内自然免疫系が脂肪性肝炎の病態に深く寄与しており、治療ターゲットとしても重要であると考えられた。

A. 研究目的

近年我が国でも、メタボリックシンドロームを背景とした進行性の肝疾患である非アルコール性脂肪肝炎（NASH）が注目されている。NASHは、病理組織がアルコール性肝障害と類似しているのみならず、共通した病態生理が想定されており、特に肝内自然免疫系の病態への関与が示唆されている。肝臓は全身でも有数の免疫細胞保有臓器であり、Kupffer細胞などのマクロファージ系細胞のみならず、肝在住NK細胞（Pit細胞）をはじめ多くのリンパ系細胞が肝類洞腔を中心に局在している。これらの肝在住単核球の特色の一つとして、NKT細胞分画が豊富に含まれていることが挙げられる。興味深いことに、脂肪性肝炎の動物モデルとして用いられるob/obマウスではレプチン欠損に伴って肝NKT細胞分画の枯渇が生じてい

ることが報告されている。また最近では、C57Bl/6マウスに高脂肪食を与えた脂肪肝モデルマウスにおいても肝内リンパ球分画異常が報告されている。このように、脂肪性肝炎の病態に肝在住リンパ球分画の異常が関与している可能性が示唆されているが、未だその詳細については不明の点が多い。

これまで私たちは、アルコール性肝障害およびNASHにおける代謝性素因の影響を検討する目的で、メタボリックシンドロームモデル動物であるKK-A^yマウスを用いて種々の解析を行ってきた。実際、KK-A^yマウスではメチオニン・コリン欠乏食による脂肪性肝炎がより顕著に認められること及び、肝切除後の肝再生機転が障害されていることなどを明らかにし、同マウスがインスリン抵抗性を基盤とした脂肪性肝炎の病態を反映したモデルとして極めて有用であるこ

とを証明してきた。そこで今回は、KK-A^yマウスの肝内リンパ球分画の量的および機能的発現に着目して以下の検討を行った。

B. 研究方法

脂肪性肝炎動物モデルの作成

生後7週齢の雄性KK-A^yマウスおよびC57BL/6マウス（日本クレアから購入）を1週間順化後、実験に供した。各系統のマウスをそれぞれ2群に分け、高脂肪食（HFD32；日本クレア社製）ないしコントロール食（CE-2）を4週間自由摂取させた。各々のマウスに α -galactosylceramide（GalCer, 100 μ g/kg BW）を腹腔内投与し、経時的に血清および肝組織を採取した。

病理組織学的検索

肝組織像をH-E染色標本で検討するとともに、肝組織中の顆粒球およびマクロファージの局在を既報の通りエステラーゼ染色キット（Sigma Diagnostics社製）を用いて評価した。

肝内単核球の単離およびFACS解析

肝組織内リンパ球は30%Percoll液を用いた比重遠心法で単離した。単離したリンパ球に抗CD3 ϵ モノクローナル抗体(145-2C11.1)と抗NK1.1抗体（PK136）モノクローナル抗体（PharMingen社製）を加え、FACS Calibur（Becton Dickinson社製）にてNKT細胞分画（抗CD3 ϵ 抗体、抗NK1.1抗体二重陽性分画）を測定した。

血清レプチンおよびアディポネクチン値の測定

血清レプチン値およびアディポネクチン値を、ELISA法キットを用いて測定した（レプチン：生化学社製、アディポネクチン：大塚製薬社製）。

RNA抽出とリアルタイムRT-PCR

凍結肝組織より illustra RNAspin Mini RN

A Isolation kit（GE healthcare社製）を用いて total RNAを精製し、MMLV reverse transcriptaseおよびoligo dTプライマーを用いてcDNAを作成した。肝組織中でのIL-4およびIFN- γ mRNAの発現をreal time-RT-PCR法で検出した。Real-time PCRはABI PRISM7700 Sequence Detection System（PE Applied Biosystems 社製）を用いて行い、threshold cycle（C_T）値を用いて定量的に評価した。

（倫理面への配慮）

本研究の動物実験に関しては、事前に学内の実験動物委員会で動物実験計画の審査、承認を受けている。また、動物愛護の観点からも最大限の配慮をしつつ研究を遂行している。

C. 研究結果

KK-A^yマウスにおける肝組織中NKT細胞分画の変化

生後8週齢のC57BL/6マウスでは肝内単核球中のCD3⁺NK1.1⁺分画は27%であった。GalCer腹腔内投与後24時間後にはこの分画はほぼ消失することから、GalCerに反応性のあるNKT細胞に相当する分画と考えられた。生後8週齢のKK-A^yマウスではCD3⁺NK1.1⁺分画は9.9%とC57BL/6マウスと比較して有意に低値を示した。C57BL/6マウスと同様に、KK-A^yマウスでもGalCer投与24時間後にはCD3⁺NK1.1⁺分画は著明に減少することから、同分画はNKT細胞分画であることが確認された。

GalCer投与による肝組織内NKT細胞由来サイトカインの変化

GalCerを腹腔内投与した際の、NKT細胞が分泌する代表的サイトカインIL-4、IFN γ のmRNA発現量をリアルタイムRT-PCRで評価した。C57BL/6マウスではGalCer投与によ

り3時間後をピークにIL-4 mRNA発現量が増加した。同様にIFN γ は12時間後をピークにmRNA発現量が増加した。一方でKK-A y マウスではC57Bl/6マウスと比較してピーク値のIL-4 mRNA発現量は1/5, IFN γ mRNA発現量は1/6であった。以上よりKK-A y マウスでは脂肪食負荷前からGalCer刺激に対するNKT細胞の反応性が低下していることが示された。

高脂肪食負荷後の肝組織像の変化

C57Bl/6マウスでは4週間の高脂肪食負荷では殆ど組織学的変化は生じず、肝脂肪化も極めて軽度であったが、KK-A y マウスでは同様の処置により明瞭な脂肪化が観察された。血清ALT値は高脂肪食負荷後C57Bl/6マウス、KK-A y マウス双方で上昇したが、その傾向はKK-A y マウスでより顕著であった。高脂肪食負荷後4週後の時点での肝内炎症細胞浸潤に関しても、C57Bl/6マウスと比較してKK-A y マウスでは顆粒球が有意に上昇した。以上より、KK-A y マウスでは4週間の高脂肪食負荷で高度な脂肪性肝炎を来することが示された。

高脂肪食負荷による血清アディポカインの変化

KK-A y マウスでは高脂肪食負荷前よりC57Bl/6マウスと比較して高レプチン血症、低アディポネクチン血症を示した。C57Bl/6マウスでは4週間の高脂肪食負荷後でも血清レプチン値には変化を認めなかったが、血清アディポネクチン値は低下した。一方、KK-A y マウスでは高脂肪食負荷後に血清レプチン値の上昇とアディポネクチン値の低下傾向がより顕著になった。

高脂肪食およびピオグリタゾン負荷後のNKT細胞機能の変化

高脂肪食を4週間負荷後、C57Bl/6マウスではNKT細胞分画が18.1%に低下し、KK-A y

マウスではさらに8.3%にまで低下した。一方、8週齢の雄性KK-A y マウスにピオグリタゾンを5日間経胃管投与すると、NKT細胞分画が18.3%に上昇した。

D. 考察

正常肝にはNKT細胞が豊富に存在することが知られている。NKT細胞はTh1、Th2双方のサイトカインを含む多彩なサイトカインを産生することが可能であり、肝臓の炎症と線維化の調節に関与していると考えられる。今回の検討から、メタボリックシンドロームモデルマウスであるKK-A y マウスでは、肝組織内NKT細胞が著明に減少しており、高脂肪食長期負荷による脂肪性肝炎の増悪に伴い、一層その傾向が顕著になることが明らかになった。また、KK-A y マウスでは、NKT細胞のTCR部に特異性が高い人工リガンドであるGalCerを投与した際のNKT細胞由来サイトカイン発現が少ないことから、NKT細胞が数的に減少しているのみならず、サイトカイン産生能も低下していることが示された。KK-A y マウスでは8週齢の肝脂肪性変化が極軽度な状態で既にNKT細胞数が減少しており、高脂肪食負荷に伴う脂肪性肝炎の進展に先行して観察される。また、同じ高脂肪食負荷を加えているにも関わらず、KK-A y マウスはC57Bl/6マウスより一層NKT細胞分画が減少することが示された。このことは肝NKT細胞が脂肪性肝炎の進展を制御している可能性を示唆している。これらの結果は脂肪性肝炎を自然発症するob/obマウスを用いた報告とも合致するが、ob/obマウスは完全にレプチン機能が欠損しているのに対し、KK-A y マウスはヒトの肥満者と同様に高レプチン血症を来している点異なる。この一見矛盾しているように見える結果はおそらく、脂肪性肝炎にお

けるNKT細胞の量的質的異常はレプチンの機能異常のみでは説明が出来ないことを示している。KK-A^yマウスは低アディポネクチン血症を呈し、高脂肪食負荷を与えるとC57Bl/6、KK-A^yマウス双方で血清アディポネクチン値が低下することから、むしろアディポネクチンが肝組織内NKT細胞の機能発現に重要な役割を果たしている可能性が考えられる。

一方、PPAR- γ は糖脂質代謝関連遺伝子の転写制御に主要な役割を担っている核内受容体であり、免疫応答と組織修復への関与が知られている。チアゾリジンはPPAR- γ の人工リガンドでインスリン抵抗性改善薬であるが、Kupffer細胞や星細胞の活性化抑制作用も認められることから、脂肪性肝炎における肝組織の炎症と線維化の予防および改善効果が期待される。今回実験に使用したピオグリタゾン¹⁾はチアゾリジン系薬物で、二重盲検法研究においてヒトNASHに対しても代謝改善作用、組織学的改善効果が認められている。今回私たちは8週齢未処置のKK-A^yマウスにピオグリタゾンを5日間投与すると肝組織NKT細胞数が増加することを示した。更に、ピオグリタゾン処置によりNKT細胞由来サイトカインの発現パターンが正常化し、高脂肪食負荷後のKK-A^yマウスでも同様の傾向が認められることから、ピオグリタゾンは脂肪性肝炎の肝組織内NKT細胞を量的にも機能的にも改善し得ることが明らかになった。これは、ピオグリタゾンのNASH改善効果には肝NKT細胞の機能異常改善作用も含まれることを意味している。

以上、KK-A^yマウスでは食餌性の脂肪性肝炎が惹起される以前から肝内NKT細胞分画の量的低下およびNKT細胞依存性サイトカイン誘導の低反応性を認め、高脂肪食負荷による脂肪性肝炎惹起に伴いその傾向が一

層顕著になることが明らかになった。その成因としては高レプチン血症および低アディポネクチン血症などのアディポカイン発現バランスの異常が寄与していることが示唆された。さらに、KK-A^yマウスにインスリン抵抗性治療薬のピオグリタゾンを投与すると、肝内NKT細胞分画が有意に増加することが明らかになった。

E. 結論

以上の基礎的検討から、ヒトのメタボリックシンドロームに伴う脂肪性肝炎においてもNKT細胞を主軸とする肝内自然免疫系の異常が関与していることが想定される。また、ヒトNASHの治療薬としてのピオグリタゾンの作用機序の一環として、肝内自然免疫系に及ぼす影響が関与している可能性が示唆された。

F. 健康被害情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Aoyama T, Ikejima K, Kon K, Okumura K, Arai K, Watanabe S. Pioglitazone promotes survival and prevents hepatic regeneration failure after partial hepatectomy in obese and diabetic KK-A^y mice. *Hepatology* 49:1636-44, 2009
2. Smedsrød B, Le Couteur D, Ikejima K, Jaeschke H, Kawada N, Naito M, Knolle P, Nagy L, Senoo H, Vidal-Vanaclocha F, Yamaguchi N. Hepatic sinusoidal cells in health and disease: update from the 14th International Symposium. *Liver Int.* 29:490-501, 2009
3. Takashima M, Parsons CJ, Ikejima K, Watanabe S, White ES, Rippe RA. The tumor suppressor protein PTEN inhibits rat hepatic stellate cell activation. *J*

- Gastroenterol. 44:847-55, 2009
4. Piao N, Ikejima K, Kon K, Aoyama T, Osada T, Takei Y, Sato N, Watanabe S. Synthetic triglyceride containing an arachidonic acid branch (8A8) prevents lipopolysaccharide-induced liver injury. Life Sci 85:617-24, 2009
 5. Mizui T, Yamashina S, Tanida I, Takei Y, Ueno T, Sakamoto N, Ikejima K, Kitamura T, Enomoto N, Sakai T, Kominami E, Watanabe S. Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy. J Gastroenterol 2009 Sep 17. [Epub ahead of print]
 6. 柳沼礼子, 池嶋健一, 渡辺純夫. 特集：肝疾患を生活習慣から考える II. 非アルコール性脂肪性肝障害の最近の動向 2) NASH □病因、病態の新しい展開. 成人病と生活習慣病 39 : 365-370, 2009
 7. 柳沼礼子, 池嶋健一, 渡辺純夫. 特集：生活習慣病クリニック 生活習慣病の予防と治療 効果的対策とは？ 予防と治療 効果的対策；非アルコール性肝疾患. Modern Physician 29 : 801-807, 2009
 8. 池嶋健一, 渡辺純夫. 特集 NASH NASH の治療 2 薬物療法. 治療学 43 : 69-74, 2009
 9. 高島基樹, 池嶋健一, 今一義, 山科俊平, 鈴木聡子, 渡辺純夫. 特集 肝病態生理研究のあゆみ 16. 肝星細胞活性化に対する PTEN の抑制効果. 薬理と治療 (JPT) 37 suppl : S99-S101, 2009
 10. 今一義, 池嶋健一, 青山友則, 山形寿文, 渡辺純夫. 特集 肝病態生理研究のあゆみ 17. 肝細胞内脂肪的蓄積と肝細胞における肝細胞内貯蔵鉄の役割. 薬理と治療 (JPT) 37 suppl : S103-S105, 2009
 11. 青山友則, 池嶋健一, 今一義, 山形寿文, 山科俊平, 佐藤信紘, 渡辺純夫. 脂肪性肝炎における肝再生不全に対する pioglitazone の改善効果. アルコールと医学生物学 Vol. 28, アルコール医学生物学研究会編, 東洋書店, 東京, 141-144, 2009.
 12. 青山友則, 池嶋健一, 今一義, 奥村京子, 渡辺純夫. セッション 5—肝疾患と酸化ストレス 2— 一般演題 1 3. メタボリック症候群における肝再生不全：pioglitazone による改善効果とそのメカニズム. 酸化ストレスと肝疾患 第 5 巻 谷川久一編, メディカルトリビューン, 東京, 128-132, 2009
 13. 今一義, 池嶋健一, 渡辺純夫. 特集 肝臓と代謝疾患 NAFLD/NASH の発症機序. BIO Clinica 24 : 1154-1158, 2009
- ## 2. 学会発表
1. Yaginuma R, Ikejima K, Aoyama T, Yamagata H, Ishikawa S, Kon K, Yamashina S, Suzuki S, Watanabe S. Hepatic steatosis and serum adipokine expression profiles predict poor early viral response to pegylated-interferon and ribavirin therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C. Poster Session, The 44th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 22-26, 2009, Copenhagen, Denmark. (Abstract: J Hepatol 50(supplement 1): S239, 2009)
 2. Ikejima K, Yamagata H, Takeda K, Aoyama T, Kon K, Yamashina S, Suzuki S, Watanabe S. Obese diabetic KK-A^y mice are resistant to NKT cell-mediated liver injury induced by α -galactosylceramide. Poster Session, The 44th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 22-26, 2009, Copenhagen, Denmark. (Abstract: J Hepatol 50(supplement 1): S261, 2009)
 3. Yamagata H, Ikejima K, Takeda K, Aoyama T, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Pioglitazone restores expression and function of hepatic NKT cells in obese and diabetic KK-A^y mice. Poster Session, The 44th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. April

- 22-26, 2009, Copenhagen, Denmark. (Abstract: J Hepatol 50(supplement 1): S266, 2009)
4. Ikejima K, Kon K, Yamagata H, Aoyama T, Yamashina S, Suzuki S, Watanabe S. Increased susceptibility to ethanol-induced liver injury in genetically diabetic KK-A^y mice. AASLD Poster Session, Digestive Disease Week (DDW), June 2, 2009, Chicago, USA.
 5. Ikejima K, Yamagata H, Takeda K, Kon K, Aoyama T, Yamashina S, Watanabe S. Pioglitazone improves abnormal expression of hepatic NKT cells in obese and diabetic KK-A^y mice. Poster session, EASL Special Conference on NAFLD/NASH and related metabolic disease, September 24-26, 2009, Bologna, Italy.
 6. Ikejima K. Adipokine regulation of innate immunity and tissue repair in steatohepatitis. The 4th international symposium on alcoholic liver and pancreatic disease and cirrhosis, October 8-9, 2009, Hurghada, Egypt.
 7. Yaginuma R, Ikejima K, Kon K, Okumura K, Yamashina S, Suzuki S, Watanabe S. Efficacy of low-dose pioglitazone for the treatment of NAFLD patients in Japan. Poster Session, The Liver Meeting 2009 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), November 1, 2009, Boston, USA. (Abstract: Hepatology 50(4)suppl: 793A, 2009.)
 8. Ishikawa S, Ikejima K, Yamagata H, Aoyama T, Kon K, Takeda K, Watanabe S. Thioacetamide-induced hepatic fibrogenesis is ameliorated in mice genetically disruptive of CD1d. Poster Session, The Liver Meeting 2009 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), November 1, 2009, Boston, USA. (Abstract: Hepatology 50(4)suppl: 824A, 2009.)
 9. Inami Y, Yamashina S, Izumi K, Fukada H, Kon K, Ikejima K, Watanabe S. Lipid accumulation inhibits induction of autophagy in the mouse liver. Poster Session, The Liver Meeting 2009 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), November 3, 2009, Boston, USA. (Abstract: Hepatology 50(4)suppl: 1168A, 2009.)
 10. Kon K, Ikejima K, Aoyama T, Ishikawa S, Hosoya S, Arai K, Yamashina S, Watanabe S. Ezetimibe prevents metabolic syndrome-related steatohepatitis exacerbated by trans-fatty acid in KK-A^y mice. Poster Session, The Liver Meeting 2009 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), November 3, 2009, Boston, USA. (Abstract: Hepatology 50(4)suppl: 1171A, 2009.)
 11. Yamagata H, Ikejima K, Takeda K, Kon K, Aoyama T, Yamashina S, Watanabe S. Pioglitazone prevents apoptosis of hepatic NKT cells in obese and diabetic KK-A^y mice. Poster Session, The Liver Meeting 2009 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), November 3, 2009, Boston, USA. (Abstract: Hepatology 50(4)suppl: 1175A, 2009.)
 12. 柳沼礼子, 池嶋健一, 渡辺純夫. C型慢性肝炎のインターフェロン治療効果規定因子としての肝脂肪化およびアディポカイン発現. パネルディスカッション 6: C型肝炎治療の最前線. 第95回日本

- 消化器病学会総会, 2009年5月8日, 札幌. (抄録: 日本消化器病学会雑誌 106 suppl: A81, 2009.)
13. 池嶋健一, 山形寿文, 渡辺純夫. NAFLDの病態進展における肝内自然免疫機構の関与: メタボリックシンドロームモデル動物を用いた検討. ワークショップ 12: NAFLDの経時的進展. 第95回日本消化器病学会総会, 2009年5月9日, 札幌. (抄録: 日本消化器病学会雑誌 106 suppl: A148, 2009.)
 14. 今一義, 池嶋健一, 青山友則, 山形寿文, 柳沼礼子, 石川幸子, 高島基樹, 山科俊平, 鈴木聡子, 渡辺純夫. HBs抗原陰性・HCV抗体陰性の肝細胞癌における臨床的特徴と腫瘍マーカー測定的重要性. 一般演題(口演), 第95回日本消化器病学会総会, 2009年5月9日, 札幌. (抄録: 日本消化器病学会雑誌 106 suppl: A272, 2009.)
 15. 今一義, 池嶋健一, 青山友則, 山形寿文, 内山明, 高島基樹, 石川幸子, 柳沼礼子, 山科俊平, 鈴木聡子, 渡辺純夫. 脂肪性肝炎形成における肝細胞内貯蔵鉄の役割—マウス初代培養肝細胞を用いた検討—. ワークショップ 1: NASH・NAFLDの基礎. 第45回日本肝臓学会総会, 2009年6月4日, 神戸. (抄録: 肝臓 50 supplement (1): A57, 2009.)
 16. 山形寿文, 池嶋健一, 青山友則, 今一義, 山科俊平, 渡辺純夫. メタボリックシンドロームモデル KK-A^yマウスにおける肝内 NKT 細胞分画異常に対するピオグリタゾンの影響. 一般演題(口演), 第45回日本肝臓学会総会, 2009年6月5日, 神戸. (抄録: 肝臓 50 supplement (1): A216, 2009.)
 17. 柳沼礼子, 池嶋健一, 福原京子, 青山友則, 今一義, 山科俊平, 鈴木聡子, 渡辺純夫. NAFLD患者の低用量ピオグリタゾン療法におけるMRI肝脂肪測定の有用性. 一般演題(ポスター), 第45回日本肝臓学会総会, 2009年6月5日, 神戸. (抄録: 肝臓 50 supplement (1): A379, 2009.)
 18. 池嶋健一, 山形寿文, 石川幸子, 今一義, 渡辺純夫. 脂肪性肝炎の病態進展における肝内自然免疫機構の関与—メタボリックシンドロームモデル KK-A^yマウスを用いた検討. 口演, 第46回日本消化器免疫学会総会, 2009年7月23日, 松山.
 19. 池嶋健一, 山形寿文, 渡辺純夫. 肝内自然免疫系による非アルコール性脂肪性肝炎発症感受性の調節. パネルディスカッション 11: 自然免疫と消化器疾患, 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW 2009), 2009年10月15日 (抄録: 肝臓 50 supplement (2): A461, 2009.)
 20. 今一義, 池嶋健一, 渡辺純夫. NAFLD関連肝細胞癌の治療にかかわる因子の解明—腫瘍マーカー測定的重要性—ワークショップ 1: NASHは声明予後に影響するか?, 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW 2009), 2009年10月14日 (抄録: 肝臓 50 supplement (2): A474, 2009.)
 21. 山形寿文, 池嶋健一, 渡辺純夫. メタボリックシンドロームモデル KK-A^yマウスにおける肝内 NKT 細胞分画異常のメカニズム解析. ワークショップ 3: 免疫担当細胞異常からみた肝疾患の病態. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW 2009), 2009年10月14日 (抄録: 肝臓 50 supplement (2): A478, 2009.)
 22. 柳沼礼子, 池嶋健一, 青山友則, 山形寿文, 石川幸子, 今一義, 山科俊平, 鈴木聡子, 渡辺純夫. C型慢性肝炎のペグイ

ンターフェロン α -2b・リバビリン併用療法のガイドライン準拠率と治療奏効性の関連. ポスターセッション, 第 13 回日本肝臓学会大会 (JDDW 2009), 2009 年 10 月 14 日 (抄録: 肝臓 50 supplement (2): A517, 2009.)

23. 山科俊平, 高島基樹, 青山友則, 柳沼礼子, 今一義, 鈴木聡子, 池嶋健一, 佐藤信紘, 渡辺純夫. C 型肝炎ウイルス複製におけるニコチンの作用. ポスターセッション, 第 13 回日本肝臓学会大会 (JDDW 2009), 2009 年 10 月 14 日 (抄録: 肝臓 50 supplement (2): A512, 2009.)

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当事項なし

NASH 肝細胞癌のコホート Study

研究分担者 橋本 悦子 東京女子医科大学 消化器内科 教授

研究要旨; NASH のコホート研究として、今回 NASH を基盤とした肝細胞癌(NASH-HCC)の予後・再発率を、C 型肝炎ウイルスを基盤とした肝細胞癌 (HCV-HCC) と比較した。5 年生存率は、NASH-HCC 55.2 %、HCV-HCC 50.6%で、5 年再発率は、NASH-HCC 69.8%、HCV-HCC 83.1%で、どちらも有意差を認めなかった。また、NASH-HC の根治治療例 16 例中 9 例が初回治療から 24 ヶ月以降の再発であること、初回治療時と再発時の腫瘍マーカーの上昇パターンが異なること、肝内遠隔部部位からの再発であることから、多中心性の発癌機構が示唆された。

A. 研究目的

わが国において脂肪肝 NASH(非アルコール性脂肪肝炎)は急増している。一方、NASH には人種差があることが知られており、日本人独自の NASH の予後・特徴を明らかにすることは厚生労働行政の面からも、非常に重要である。また、近年、肥満や糖尿病と肝発癌との関係についての報告が集積されてきている。米国からは、90 万人を対象とした肥満と癌死に関する大規模な prospective study が施され、BMI 35kg/m² 以上の肥満例では、肝癌死の relative risk が、男性 4.52 倍、女性 1.68 倍に上昇することが報告された。昨年度我々は NASH 肝硬変の予後を検討し、5 年発癌率が 11.3% であること、NASH 肝硬変の予後規定因子として HCC の発癌が重要な因子であることを報告した。今年度は、NASH を基盤とした肝細胞癌 (NASH-HCC) の特徴を明らかにすることを目的に研究をすすめた。NASH-HCC の病態・予後・再発率・再発に寄与する因子に関して、C 型肝炎を基盤とした HCC(HCV-HCC)と比較検討した。

B. 研究方法

NASH-HCC は、非癌部の組織学検索により NASH と確認された症例に、画像または組織学的に HCC の合併と診断された 34 例である。この 34 例を prospective に解析した。対象として年齢・性をほぼ一致させた、インターフェロン非治療例、あるいは無効で

あった HCV-HCC 56 例を比較検討した。検討項目は、①生存率、②再発率、③再発パターン、④再発に寄与する因子であり、統計処理は、Kaplan-Meier 法、Cox hazard model を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

今回の研究は prospective study であるが、NASH-HCC 対して一般的な治療を施行し、解析したので倫理的には問題ないものと判断した。なお、解析結果に関して患者氏名の公表はなく、患者へ新たな負担も発生しない。

C. 研究結果

表 1 に NASH-HCC と HCV-HCC の HCC 診断時の臨床所見を示す。性・年齢・HCC の TMN 分類、Child-Pugh score、治療法に両者の差は認めない。一方、肥満、糖尿病、高脂血症の頻度、BMI 値は、NASH-HCC で有意に高かった。また、生化学データでは、AST、ALT は HCV-HCC が有意に高値で、一方、γGTP は NASH-HCC で有意に高値であった。また、腫瘍マーカーに関しては、AFP が NASH-HCC で 35.5%、HCV-HCC で 69.9%が異常値で、HCV-HCC で有意に高値であった。PIVKA-2 は NASH-HCC で 56.3%、HCV-HCC では 41.3%が異常高値であった。

生存率に関しては、NASH-HCC では図 1 に示したとおり、1、3、5 年でそれぞれ 93.5%、

82.5%, 55.2% であった。一方 HCV-HCC では、1、3、5 年でそれぞれ 83.0%, 60.0%, 50.6% であり、両者に有意差を認めなかった。

次にラジオ波凝固療法または肝切除によって根治的治療がなされた NASH-HCC 16 例と HCV-HCC 32 例の再発率を検討した。5 年後再発率は、NASH-HCC 69.8%, HCV-HCC 83.1% で、HCV-HCC がやや高率であったが、有意差を認めなかった (図 2)。NASH-HCC で再発に寄与する因子を調べると、HCC の大きさと基礎肝疾患の fibrosis の重症度が有意な因子として同定された。

根治治療をおこなった 16 例の NASH-HCC のうち、再発した例中 14 例中 9 例で、初回治療から 24 ヶ月以降に再発を認めた。また、腫瘍マーカー (AFP または PIVKA-2) の上昇パターンの検討では、再発 NASH-HCC のうち 3 例で初回治療時と再発時の上昇した腫瘍マーカーが異なった。さらに、再発 NASH-HCC のうち、3 例で肝の反対側 (右葉から左葉、またはその逆) より再発を認めた。以上の事実から、NASH-HCC の再発の一部には、多中心性発癌機構が関与している可能性が示唆された。

D. 考察

NASH-HCC の病態、予後、再発率では、HCV-HCC と生存率、再発率に有意差を認めず、NASH-HCC も HCV-HCC と同等な malignant potential を備えていることが明らかとなった。

また、腫瘍マーカーのパターン、再発部位が肝内遠隔部位の発癌であることから、NASH-HCC の再発の一部には、多中心性発癌機構が関与している可能性があることが示唆された。HCC の再発に関して、従来初回治療 HCC の肝内転移か、新たな HCC の発生か問題とされてきた。腫瘍マーカーの違い、再発までの期間が長期間であること (特に 2 年以降) は、新たな HCC を示唆する所見とされている。実際、Cox hazard model を用いた解析で抽出された再発に寄与する因子の一つは、HCC の大きさで初回治療肝癌の肝内転移に関連する因子であった。もう一つは、基礎肝疾患の fibrosis の重症度であり、新たな HCC の発生と関連する因子である。

従って、NASH-HCC では根治治療例でも、再発を念頭においた経過観察が必要である。近年の HCV-HCC の治療成績の向上に、再発 HCC の早期発見、ラジオ波・肝動脈塞栓術の追加治療などが貢献している。従って、NASH-HCC でも HCV-HCC と同様な再発頻度があることを考慮し、再発に対する厳重な管理、検査、追加治療が NASH-HCC の治療成績の向上に重要である。

また、腫瘍マーカーの検討では、初回 HCC 診断時の陽性率が PIVKA-2 の方が AFP より高い傾向を認めた。このメカニズムは不明だが、NASH で小胞体ストレスが病態に関連していると報告されている。HCC の PIVKA-2 の上昇メカニズムの一つとして、小胞体内でおこるカルボキシル基の結合が起こらず、PIVKA-2 が上昇する機序が推測されており、NASH における小胞体ストレスがカルボキシル基の結合を阻害している可能性が指摘された。

E. 結論

NASH-HCC は、HCV-HCC と比較して生存率・再発率ほぼ同等であった。NASH-HCC では多中心性発癌機構が関与している可能性が指摘された。従って、NASH-HCC では根治治療例でも再発を念頭においた経過観察・対応が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Clinical significance of serum ornithine carbamoyltransferase in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Tokushige K, Hashimoto E, Noto H, Yatsuji S, Tobari M, Torii N, Taniai M, Shiratori K, Murayama H. Hepatol Res. 39: 939-43, 2009

2. Influence of adiponectin gene polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. Tokushige K, Hashimoto E, Noto H, Yatsuji S, Taniai M, Torii N, Shiratori K. J Gastroenterol 44:976-82, 2009

3. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with colestimide. Taniai M, Hashimoto E, Tobari M, Yatsuji S, Haruta I, Tokushige K, Shiratori K.

Hepatol Res 39:685-93,2009

4. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. Tobari M, Hashimoto E, Yatsuji S, Torii N, Shiratori K. Intern Med. 48:739-46,2009

5. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Tokushige K, Shiratori K. J Gastroenterol. 44 Suppl 19:89-95,2009

6. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. J Gastroenterol Hepatol. 24:248-54,2009

7. Will non-invasive markers replace liver biopsy for diagnosing and staging fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis? Hashimoto E, Farrell GC. J Gastroenterol Hepatol.24: 501-3,2009

2. 学会発表

1. 橋本悦子。

NASH の自然経過・予後・発癌リスク。
コンセンサスミーティング 4、
第 45 回肝臓学会総会 2009 年 6 月

2. 橋本悦子。

NASH・脂質代謝。ハイライトレクチャー 5、第 45 回肝臓
学会総会 2009 年 6 月

3. 徳重克年、橋本悦子、白鳥敬子。

NASH 肝硬変とアルコール性肝硬変の比較。
ワークショップ 1、JDDW, 2009 年 10 月

4. 谷合麻紀子、橋本悦子、白鳥敬子。

各種慢性肝疾患と生活習慣病の関連に関する検討、
シンポジウム 1、JDDW, 2009 年 10 月

H. 知的財産権の出癌・登録状況 なし

表1 患者の一覧

	NASH-HCC	HCV-HCC	p-value
• No	34	56	
• Gender(F/M)	13/21(38%/62%)	23/33(41%/59%)	NS
• Age	70.14±7.59	71.69±8.34	NS
• HCC (single nodule)	23(68%)	30(55%)	NS
• Tumor size (mm)	21.37±20.2	23.88±18.0	NS
• TNM(1/2/3)	13/15/6(38%/44%/18%)	19/21/16(34%/38%/28%)	NS
• Therapy(S/R/T)*	15/3/13(48%/10%/42%)	26/6/24(46%/11%/43%)	NS
• Child (A /B or C)	4/10(71%/29%)	40/16(71%/28%)	NS
• Obesity	22(65%)	19(34%)	0.004
• Diabetes mellitus	25(74%)	13(23%)	0.000
• Hyperlipidemia	10(29%)	2(8%)	0.008
• Hypertension	14(41%)	17(30%)	NS
• BMI(kg/m2)	26.1±3.8	24.2±4.1	0.001
• Alb(g/dL)	3.8±0.44	3.58±0.50	0.052
• T-Bil(mg/dL)	0.825±0.50	0.627±0.38	NS
• AST(IU/L)	42.0±27.0	61.5±30.4	0.004
• ALT(IU/L)	37.5±25.4	61.5±30.8	0.008
• ALP(IU/L)	242±233.6	338±232.1	NS
• g-GTP(IU/L)	102±158.8	55±92.5	0.02
• Platelet(x104/mL)	11.7±5.9	10.1±5.5	0.09
• Prothrombin time(%)	82.0±16.1	82.9±15.4	NS
• AFP(ng/mL)	7.0±283	24±19626	0.007
• PIVKA-2 (mAU/mL)	50.5±4424	29.5±2108	NS

図 1. NASH-HCCとHCV-HCCの生存率の比較

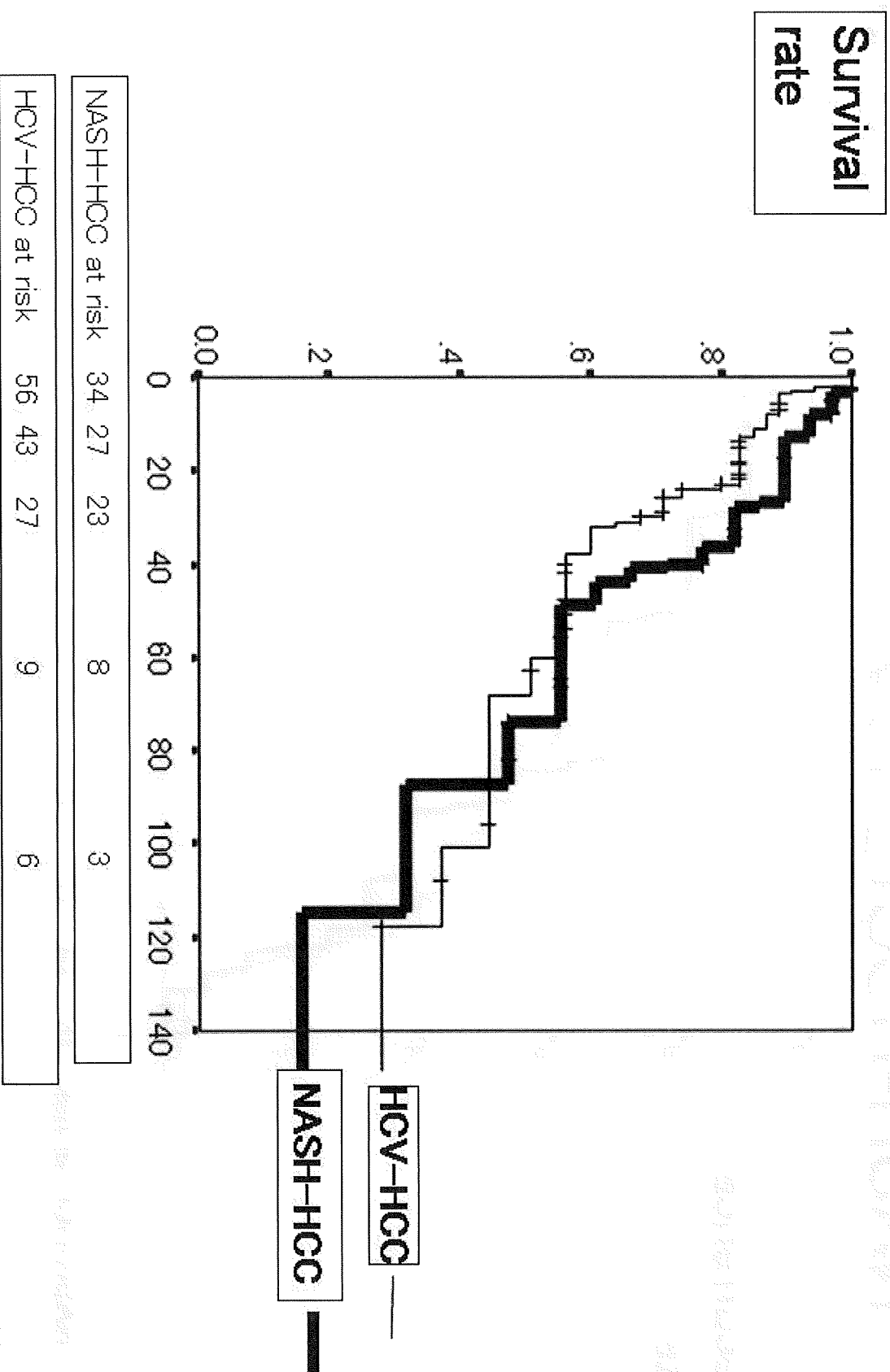


図2.NASH-HCCとHCV-HCCの再発率の比較

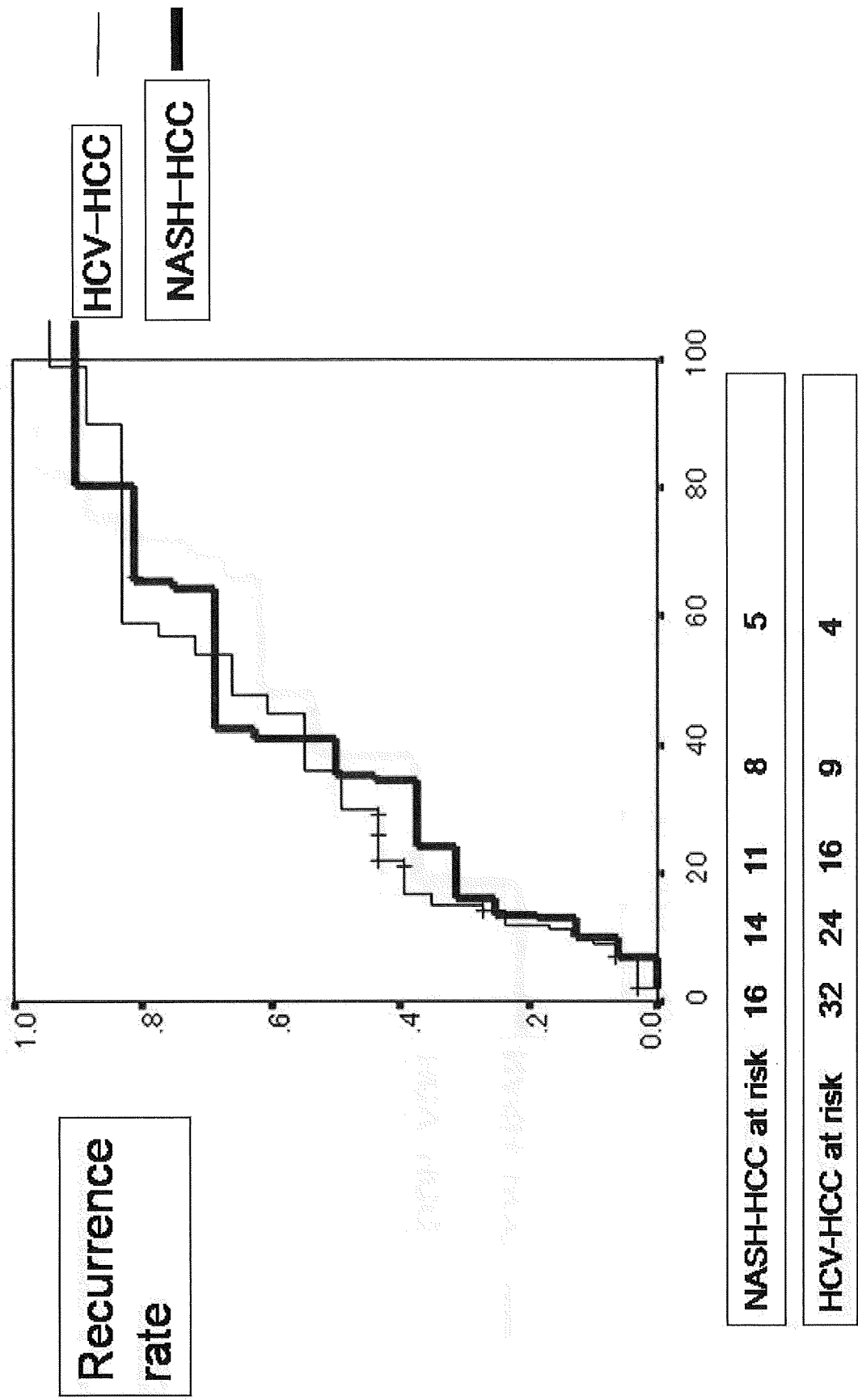


図 3. NASH-HCCの再発に關与するリスクファクター の検討 -Cox Proportional Hazard model-

NASH-HCC 16 例 (by surgery or RFA)

- 解析因子: Gender, Age, size of HCC, number of HCC, Fibrosis grade, Obesity, DM, Hyperlipidemia, Hypertension, ALT, Platelet, Prothrombin time

	H.R.	P-value	95%CI
HCC size	1.23	0.006	1.07-1.51
Fibrosis grade	91.8	0.002	1.37-6160

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）
分担研究報告書

非アルコール性脂肪性肝疾患（NASH/NAFLD）と慢性腎臓病（CKD）

研究分担者： 安居幸一郎 京都府立医科大学・消化器内科・准教授

研究要旨：非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease）の多くは糖尿病、肥満、高脂血症など生活習慣病あるいはメタボリック症候群を背景に発症する。慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）は末期腎障害（透析）の危険因子であるのみならず、心血管疾患の独立した危険因子でもある。CKD も高血圧、糖尿病を背景に発症することが多い。また、NAFLD と CKD は共に、酸化ストレスやインスリン抵抗性を発症メカニズムとする。このように、NAFLD と CKD は共通した病態を基盤とすると想定されるが、両者の関連を調べた研究は少ない。そこで本研究では、肝生検で病理学的に確定診断し得た日本人 NAFLD 患者における CKD の合併頻度を調査した。さらに CKD 合併に寄与する危険因子を解析した。CKD の診断基準はタンパク尿陽性、または $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ が 3 カ月以上持続すること、とした。NAFLD 患者 140 名中 22 名（16%）に CKD を合併した。そのうち、単純性脂肪肝では 70 名中 5 名（7%）に、NASH では 70 名中 17 名（27%）に CKD を合併した。CKD 合併に有意に関連する危険因子は NASH、肥満 および高血圧であった。特に肥満は独立した危険因子であった。

A. 研究目的

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease）の多くは糖尿病、肥満、高脂血症など生活習慣病を背景に発症する。換言すると、NAFLD は生活習慣病、あるいはメタボリック症候群の肝臓での表現型といえる。実際、NAFLD は心血管疾患の危険因子である。

慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）は末期腎障害（透析）の危険因子であるのみならず、心血管疾患の独立した危険因子でもある。

CKD も高血圧、糖尿病を背景に発症することが多い。また、NAFLD と CKD は共に、酸化ストレスやインスリン抵抗性を発症メカニズムとする。

このように、NAFLD と CKD は共通した病態を基盤とすると想定されるが、両者の関連を調べた研究は少ない。最近、①2 型糖尿病患者において NAFLD は CKD の独立した危険因子である（Targher et al. Am Soc Nephrology 2008; Targher et al. Diabetologia 2008）、②糖尿病と高血圧のない健康韓国人男性において