

NAFLD は CKD の独立した危険因子である (Chang et al. 2008)、と報告された。しかし、それらの観察研究では肝生検が施行されておらず、NAFLD のうち、NASH (non-alcoholic steatohepatitis) なのか単純性脂肪肝 (simple steatosis) なのか不明である。また、日本人についてのデータはない。

そこで本研究では、日本人の NAFLD 患者で肝生検を施行し、NASH または単純性脂肪肝の確定診断がついた症例を対象に、CKD の合併頻度を調べ、さらに CKD を合併する危険因子を解析した。

B. 研究方法

京都府立医科大学付属病院で肝生検を施行した NAFLD 患者 140 名を対象とした。年齢の中央値 (範囲) は 54 歳 (22-78)、男性 83 名 (59%)。BMI の中央値 (範囲) は 25.8 (18.6-40.1)。肥満を 56%、糖尿病を 30%、高脂血症を 41%、高血圧を 35%に合併した。

なお、本研究は疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)、臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号) を遵守して遂行した。また、本研究は京都府立医科大学・倫理委員会で承認されている。インフォームド・コンセントに十分留意して患者の同意を文書で得て、個人情報保護のためサンプルの匿名化を行い、サンプルとデータを厳重に管理した。

C. 研究成果

対象とした NAFLD 患者 140 名のうち、肝生検病理診断で NASH は 70 名 (50%)、単純性脂肪肝は 70 名 (50%) であった。

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。

$eGFR$ の中央値 (範囲) は 82.5 (48.4-161.8) で、タンパク尿を 11% に認めた。

NAFLD 患者 140 名中 22 名 (16%) に CKD を合併した。NAFLD 患者のうち、単純性脂肪肝では 70 名中 5 名 (7%) に CKD を合併したのに対し、NASH では 70 名中 17 名 (27%) に CKD を合併した。すなわち、CKD の合併は NASH の方が単純性脂肪肝より高頻度であった。

CKD のステージは、病期 1 ($eGFR \geq 90$) が 7 名、病期 2 ($eGFR = 60-89$) が 8 名、病期 3 ($eGFR = 30-59$) が 7 名で、病期 4 ($eGFR = 15-29$) および病期 5 ($eGFR < 15$) は 0 名であった。

単変量解析では、CKD 合併に有意に関連する危険因子は NASH ($P = 0.005$)、肥満 ($P = 0.002$)、高血圧 ($P = 0.002$) であった。高齢と糖尿病は CKD 合併患者に多い傾向にあったが有意差はなかった。高脂血症は CKD 合併と関連がなかった。

多変量解析では肥満が独立した危険因子であった (Odds ratio 4.7; 95% confidence interval 1.3-18.7)。

D. 考察

今回はじめて、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 合併の実態が明らかになった。日本の成人人口における CKD 患者は約 1,330 万人 (12.9%) と推定 (日本腎臓学会) されている。これに対して、今回の調査では NAFLD 患者の 16% に CKD の合併が見られた。特に NASH 患者では 27% と高率に CKD の合併が認められた。

NAFLD と CKD はともに糖尿病、肥満、高脂血症、高血圧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。またそれらの発症メカニズムとして酸化ストレスやインスリン抵抗性が関与すると考えられている。今回の解析で、NALFD で CKD を合併する危険因子は NASH、肥満、高血圧であり、特に肥満は独立した危険因子であることが判明した。

今後、①NALFD と CKD の病態に共通する分子メカニズムを解明する、②NALFD に CKD を合併した場合の病気の進展と予後、を明らかにすることが必要である。また逆に、③CKD 患者における肝疾患の実態と NALFD 合併の頻度もほとんど明らかにされていないので、それらを調査・解析することも重要である。来年度はこれらの課題に取り組む計画である。

E. 結論

肝生検で病理学的に確定診断した日本人 NAFLD 患者における CKD の合併頻度を調査した。NASH では 27% と高率に CKD を合併した。さらに CKD 合併に寄与する危険因子が NASH、肥

満、高血圧であることが判明した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Gen Y, Yasui K, Zen Y, Zen K, Dohi O, Endo M, Tsuji K, Wakabayashi N, Itoh Y, Naito Y, Taniwaki M, Nakanuma Y, Okanou T, Yoshikawa T. SOX2 identified as a target gene for the amplification at 3q26 that is frequently detected in esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Genet Cytogenet. in press.
2. Tsuji K, Yasui K, Gen Y, Endo M, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taniwaki M, Tanaka S, Ariei S, Okanou T, Yoshikawa T. PEG10 is a probable target for the amplification at 7q21 detected in hepatocellular carcinoma. Cancer Genet Cytogenet. in press.
3. 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.
4. 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.* in press.
 5. Takada H, Wakabayashi N, Dohi O, Yasui K, Sakakura C, Mitsufuji S, Taniwaki M, Yoshikawa T. Tissue Factor Pathway Inhibitor-2 is frequently silenced by aberrant promoter hypermethylation in gastric cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* in press.
 6. Dohi O, Takada H, Wakabayashi N, Yasui K, Sakakura C, Mitsufuji S, Naito Y, Taniwaki M, Yoshikawa T. Epigenetic silencing of *RELN* in gastric cancer. *Int J Oncol.* 36:85-92,2010
 7. Endo M, Yasui K, Nakajima T, Gen Y, Tsuji K, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taniwaki M, Tanaka S, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. Infrequent Amplification of JUN in Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res.* 9:4989-4994,2009
 8. 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 values of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study. *J Gastroenterol* 44:952-63,2009
 9. Zen K, Yasui K, Gen Y, Dohi O, Wakabayashi N, Mitsufuji S, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, Okanoue T, Yoshikawa T. Defective expression of polarity protein PAR-3 gene (*PARD3*) in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene* 28:2910-8,2009

10. 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*. 39:366-73,2009
11. Zen K, Yasui K, Nakajima T, Zen Y, Zen K, Gen Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Mitsufuji S, Tanaka S, Itoh Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. ERK5 is a target for gene amplification at 17p11 and promotes cell growth in hepatocellular carcinoma by regulating mitotic entry. *Genes Chromosomes Cancer*. 48:109-20,2009
12. Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Tanaka S, Taniwaki M, Arii 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
13. Miyagawa M, Minami M, Fujii K, Sendo R, Mori K, Shimizu D, Nakajima T, Yasui K, Itoh Y, Taniwaki M, Okanoue T, Yoshikawa T. Molecular characterization of a variant virus that caused de novo hepatitis B without elevation of hepatitis B surface antigen after chemotherapy with rituximab. *J Med Virol* 80:2069-78,2008
14. Nakajima T, Yasui K, Zen K, Inagaki Y, Fujii H, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S, Inazawa J, Okanoue T. Activation of B-Myb by E2F1 in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol Res* 38:886-95,2008
15. 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* 38:348-53,2008
16. Inagaki Y, Yasui K, Endo M, Nakajima T, Zen K, Tsuji K, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S,

Okanoue T. CREB3L4, INTS3 and SNAPAP are targets for the 1q21 amplicon frequently detected in hepatocellular carcinoma. Cancer Genet Cytogenet. 180:30-6,2008

3. その他：なし

17. 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 counts. Hepatol Res. 38:27-36,2008

2. 学会発表

Yasui K, Harano Y, Mitsuyoshi H, Tsuji K, Minami M, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Steatosis and intrahepatic expression levels of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients with chronic hepatitis C. 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2009 Nov 2; San Francisco, USA.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし

厚生労働省科学研究費
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病態進展における invariant NKT 細胞の役割

研究分担者： 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科
消化器内科学 准教授

研究要旨:メタボリック症候群の肝表現型である非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、なかでも非アルコール性脂肪肝炎(NASH)は肝硬変、肝癌へと進展しうる病態として注目されている。しかし、その病態進展における免疫学的側面については未だ十分には解明されていない。Invariant NKT (iNKT) 細胞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が明らかになってきている。本研究において、マウスモデルを用いて NAFLD 病態進展における iNKT 細胞の役割について検討した。iNKT 細胞が欠損する $J\alpha 18$ 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)にて飼養した。5 週後(W5)あるいは 15 週後(W15)に血液と肝臓を採取した。採取血液にて ALT 値を、採取肝臓にて、脂肪化、炎症細胞浸潤、線維化の程度を病理組織学的に、遺伝子発現を Real-time PCR にて評価した。W5 での HFD による体重増加、肝重量増大、肝脂肪化に WT/KO 間で有意差は認めなかった。ALT 値は、WT/KO 共に HFD にて ND に比し有意な高値を示したが、その増加度は WT に比し KO で顕著であった。組織学的検討において、HFD にて WT に比し KO で有意な炎症細胞浸潤像を認めた。肝組織におけるサイトカイン・ケモカイン遺伝子発現の評価にて *Tnf- α* 、*Ifn- γ* 、*Ccl2*、*Ccl4*、*Cxcl9*、*Cxcl10*において、いずれも KO においてのみ HFD により発現が著増した。W15 でのシリウスレッド染色による組織学的検討で、HFD にて WT に比し KO で有意な線維化の増強を認めた。iNKT 細胞欠損マウスに高脂肪食を負荷することにより、肝臓の脂肪化と共に、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た。iNKT 細胞が NASH 病態進展に重要な役割を果たすことが示唆された。

共同研究者

林 紀夫 大阪大学消化器内科学教授
宮城琢也 同 特任助教

A. 研究目的

メタボリック症候群の肝表現型である非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、なかでも非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は肝硬変、肝癌へと進展しうる病態として注目されている。しかし、その病態進展における免疫学的な側面については未だ十分には解明されていない。Invariant natural killer T (iNKT) 細胞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の報告もあり、肝疾患における関与や役割は、いまだ不明な部分が大きい。本研究においては、マウスモデルを用いて NAFLD 病態進展における iNKT 細胞の関与や役割について検討する。

B. 研究方法

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) にて飼養し、5 週後 (W5) あるいは 15 週後 (W15) に血液と肝臓を採取した。採取血液にて ALT 値を、採取肝臓にて、脂肪化、炎症細胞浸潤、線維化の程度を病理組織学的に、遺伝子発現を Real-time PCR にて評価した。

C. 研究成果

WT、KO 共に W5 で HFD にて ND

に比し有意な体重増加を認めた。W5 での HFD による体重増加に WT/KO 間で有意差は認めなかった。W5 での ALT 値は、WT/ND (25.2 ± 0.7 IU/L)、WT/HFD (35.8 ± 2.0)、KO/ND (36.4 ± 7.5)、KO/HFD (174.8 ± 61.2) で、WT、KO 共に HFD にて ND に比し有意な高値を、また HFD にて WT に比し KO で有意な高値を示した。W5 での組織学的検討にて、HFD にて WT に比し KO で有意な炎症細胞浸潤を認めた。脂肪化の程度は HFD にて WT/KO 間で有意差は認めなかった。W5 での肝組織中の *Tnf- α* 、*Ifn- γ* 、*Ccl2*、*Ccl4*、*Cxcl9*、*Cxcl10* 遺伝子発現は、いずれも HFD にて WT に比し KO で有意に高値であった。W15 でのシリウスレッド染色による組織学的検討で、HFD にて WT に比し KO で有意な線維化の増強を認めた。

D. 考察と結論

iNKT 細胞が欠損したマウスに高脂肪食を負荷することにより、肝臓の脂肪化と共に、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伴った肝細胞障害を認め、さらに、長期負荷にて線維化の増強も認めた。iNKT 細胞が NAFLD の病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

今後は、このマウスモデルを用いて、NAFLD 病態進展における免疫学的側面を明らかにし、iNKT 細胞が果たす役割について解析していく予定である。

E. 研究発表

論文発表

1. Hikita H, Takehara T, Kodama T, Shimizu S, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Ishida H, Ohkawa K, Li W, Kanto T, Hiramatsu N, Hennighausen L, Yin X, Hayashi N. BH3-only protein bid participates in the Bcl-2 network in healthy liver cells. *Hepatology*, 50: 1972-1980, 2009.
2. Hikita H, Takehara T, Shimizu S, Kodama T, Li W, Miyagi T, Hosui A, Ishida H, Ohkawa K, Kanto T, Hiramatsu N, Yin X, Hennighausen L, Tatsumi T, Hayashi N. Mcl-1 and Bcl-xL cooperatively maintain integrity of hepatocytes in developing and adult murine liver. *Hepatology*, 50: 1217-1226, 2009.
3. Kamada Y, Takehara T, Hayashi N. Adipocytokines and liver disease. *J Gastroenterol*, 43: 811-822, 2008.

学会発表

1. Nishio K, Miyagi T, Takehara T, Uemura A, Shimizu S, Kodama T, Hikita H, Li W, Sasakawa A, Tatsumi T, Hayashi N.
Lack of invariant natural killer T cells elicits liver inflammation and predisposes to liver fibrosis in mice fed with high-fat diet.
The American Association for

the Study of Liver Diseases, 60th Annual Meeting AASLD, October 30-November 3, 2009, Boston, MA, USA.

2. Kodama T, Takehara T, Shimizu S, Hikita H, Hosui A, Miyagi T, Ishida H, Tatsumi T, Hiramatsu N, Kanto T, Hayashi N.
Thrombocytopenia deteriorates cholestasis-induced liver fibrosis in mice.
The American Association for the Study of Liver Diseases, 60th Annual Meeting AASLD, October 30-November 3, 2009, Boston, MA, USA.

3. Shimizu S, Takehara T, Kodama T, Hikita H, Yamamoto M, Sasakawa A, Kohga K, Uemura A, Sakamori R, Miyagi T, Hosui A, Ishida H, Tatsumi T, Hiramatsu N, Kanto T, Hayashi N.

Let-7 family negatively regulates Bcl-xL expression and induces apoptosis in cooperation with sorafenib in human hepatocellular carcinoma.

The American Association for the Study of Liver Diseases, 60th Annual Meeting AASLD, October 30-November 3, 2009, Boston, MA, USA.

F. 知的所有権の取得状況

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）
分担研究報告書

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

研究分担者 西原 利治 高知大学 消化器内科 教授

研究要旨: NASH の確定診断は病理学的になされるが、どのような症例を対象に NASH の確定診断を目的とする肝生検を施行すれば良いか明確な基準がない。

そこで多変量解析により NASH 進展に関与する因子の解析を行い、空腹時インスリン値を抽出した。肝生検の適応を考える上で、脂肪肝・ALT 高値・血小板数減少・線維化マーカーに加えて、空腹時高インスリン血症を念頭に置くことが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

近年、高度の脂肪肝に肝実質の壊死・炎症、線維化所見が加わった脂肪肝炎 (steatohepatitis) の増加が先進国のみならず、開発途上国でも注目されている。なかでも非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) と呼ばれる疾患はウイルス性肝疾患、自己免疫性肝疾患、既知の先天性代謝性肝疾患が除外された原因不明の慢性肝障害で、飲酒歴に乏しいにもかかわらず肝組織像はアルコール性肝炎の特徴を有し、肝硬変や肝細胞癌の発生母地となることから糖尿病、高血圧、脂質異常に続く第四の生活習慣病と目されている。本症の確定診断は病理学的になされるが、どのような症例を対象に NASH の確定診断を目的とする肝生検を施行すれば良いか明確な基準がない。

そこで、正常肝から病的意義の少ない脂肪肝、病理学的に慢性炎症を呈する単純性脂肪肝、さらには NASH へと進展する機構を明らかにすることを目的として、身体所見、血液生化学検査値、病理学的所見を用いて、NASH 進展に関与する因子の解析を行った。

B. 研究方法

疾患進展過程についての臨床研究：

健診受診非飲酒者を対象に脂肪肝がなく肝障害を示さない正常肝症例と、脂肪肝を有するも明らかな肝障害を示さない症例とを抽出し、多変量解析を用いて、その過程を検討した。同様に、脂肪肝を有するも明らかな肝障害を示さない症例と、脂肪肝に伴う肝障害を示す症例とを抽出し、その過程を検討した。さらに、脂肪肝に伴う肝障害を示す症例 (NAFLD) を対象として肝生検を施行し、単純性脂肪肝と NASH の差異を検討した。

疾患感受性因子の解析：

本症ではミトコンドリア機能の破綻に伴う肝細胞エネルギーの枯渇が病勢の亢進をもたらすと報告されているので、ミトコンドリアにおける脂肪酸代謝の key molecule の 1 つである CPT-2 の遺伝子多型に注目し、ミトコンドリアへの異所性脂肪沈着が NASH 発症の危険因子となり得るか検討した。

疾患モデル動物による検討：

NASH の疾患モデルとして広く用いられる MCDD 投与ラットを用いて、NASH 発症における肝 Kupffer 細胞の機能異常の関

与を検討した。

C. 研究結果

疾患進展過程についての臨床研究：

脂肪肝がなく肝障害を示さない正常肝症例から脂肪肝を有するも明らかな肝障害を示さない症例への移行に関連する独立した危険因子として、空腹時インスリン値と血清 ALT 値が抽出された。また、脂肪肝を有するも明らかな肝障害を示さない症例から脂肪肝に伴う肝障害を示す症例への進展には HOMA-IR が最も重要な因子として抽出された。さらに、脂肪肝に伴う肝障害を示す症例 (NAFLD) を対象として単純性脂肪肝と NASH の差異を検討したところ空腹時インスリン値が抽出された。

疾患感受性因子の解析：

CPT-2 の遺伝子多型 C/- は dominant negative 作用により常染色体優性の遺伝形式を通じて日本人の 2 割の症例に CPT-2 の発現量低下をもたらしており、Odds ratio 3.1 で NASH のリスクを形成することが示された。

疾患モデル動物による検討：

MCDD による NASH モデルでは Kupffer 細胞の食食能低下とサイトカインの分泌亢進が生じており、消化管由来 LPS 等の処理能力の低下と炎症性サイトカインの過分泌を通じて、NASH 進展に関与する可能性が示唆された。

D. 考 察

脂肪肝や NASH への進展に高インスリン血症が最も重要な因子であることが明らかとなり、近年の肥満人口の増加が NASH の増加の主因となっていることが明らかとなり、高インスリン血症の克服が我々の取り組むべき最も重要な課題であることを示している。

脂肪肝の肝細胞では脂肪酸の β 酸化が亢進しており、ミトコンドリアへの脂肪酸の取り込みに際してカルニチンシャトルが重要な役割を果たしている。CPT-2 はカルニチンシャトルの律速酵素であり、その機能

不全がミトコンドリアにおける異所性脂肪酸沈着を来し、ミトコンドリア機能不全を来す可能性が示された。Kupffer 細胞の食食能の低下は LPS 刺激の亢進を通じて、肝臓における炎症性サイトカインの分泌を促進し、肝臓の炎症・線維進展を促進するものと考えられた。

これらの成績から肝生検の適応となる非アルコール性脂肪性肝疾患同定には脂肪肝・ALT 高値に加えて、高インスリン血症・血小板数減少を指標とすることが有用と考えられた。

E. 結 論

肝生検の適応となる非アルコール性脂肪性肝疾患同定には脂肪肝・ALT 高値に加えて、高インスリン血症・血小板数減少を指標とすることが有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Asanuma T, Ono M, Kubota K, Hirose A, Hayashi Y, Saibara T, Inanami O, Ogawa Y, Enzan H, Onishi S, Kuwabara M, Oben JA. Super paramagnetic iron oxide MRI shows defective Kupffer cell uptake function in non-alcoholic fatty liver disease. Gut published Online First: 16 Nov. 2009, doi 10.1136/gut2009.176641
2. Yoshioka S, Hamada A, Jobu K, Yokota J, Onogawa M, Kyotani S, Miyamura M, Saibara T, Onishi S, Nishioka Y. Effects of Eriobotrya Japonica seed extract on oxidative stress in rats with non-alcoholic

- steatohepatitis. J Pharmacy and Pharmacology 62: 1-6,2010
3. Harada N, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Ikegami T, Saibara T, Nishizaki T, Maehara Y. Recurrent familial hypobetalipoproteinemia-induced nonalcoholic fatty liver disease after living donor liver transplantation. Liver Transpl. 15:806-809,2009
 4. Hidaka M, Iwasaki S, Matsui T, Kawakita T, Inoue Y, Sakai T, Harada N, Takemoto S, Nagakura S, Kiyokawa T, Takahashi M, Saibara T, Onishi S, Kawano F. Efficacy of bezafibrate for chronic GVHD of the liver after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 2009
 5. 大西三朗、西原利治: NAFLD, NASH の病態と臨床 日本内科学会会誌 98 臨時増刊号:48-53,2009
 6. 河田純男、泉並木、池田健次、西原利治: 肝疾患診療の新しい展開 日本医師会雑誌 138:1061-1073,2009
 7. 大西三朗、西原利治: NAFLD,NASH の病態と臨床 日本内科学会雑誌 98:2101-2111, 2009
 8. 岡上武、西原利治、小野正文、角田圭雄、橋本悦子、田村信司、山田剛太郎、河田純男、工藤正俊 日本肝臓学会コンセンサス神戸 2009: NASH の診断と治療 肝臓 50:741-747,2009
 9. 西原利治: C 型肝炎のベスト治療 (銭谷幹男、八橋弘、柴田実編) 脂肪肝 110-111 頁、医学書院、東京、2009
 10. 西原利治: 2009 今日の治療指針 (山口徹、北原光夫、福井次矢編) NAFLD 401-402 頁、医学書院、東京、2009
 11. 西原利治: Annual Review 消化器 2009 (林紀夫、日比紀文、上西紀夫、下瀬川徹編) 非アルコール性脂肪肝炎の臨床の進展, 157-166 頁、中外医学社、東京、2009
 12. 西原利治: 消化器疾患 最新の治療 (菅野健太郎、上西紀夫、井廻道夫編) NAFLD 310-312 頁、南江堂、東京、2009
 13. 西原利治、小野正文: 病気と薬パーフェクト BOOK 2009 (横田千津子、池田宇一、大越教夫監修) NASH(非アルコール性脂肪肝炎), 384-386 頁、南山堂、東京、2009
 14. 西原利治: 薬の選び方・使い方のエッセンス (雨森正洋、大生定義監修) NAFLD・NASH, 977-979 頁、南山堂、東京、2009
 15. 西原利治、大西三朗: 肝臓病診療 Q&A (河田純男、佐々木裕編) 自己免疫性肝疾患の実態はどう変化しているか?, 17-18 頁、中外医学社、東京、2009
 16. 西原利治、小野正文: 肝臓病診療 Q&A (河田純男、佐々木裕編) NASH の治療はどこまで進歩しているのか?, 231-233 頁、中外医学社、東京、2009
 17. 小笠原光成、小野正文、廣瀬享、野崎靖子、高橋昌也、岩崎信二、西原利治、大西三朗: 酸化ストレスと肝疾患 (谷川久一編) 防風通聖散投与による非アルコール性脂肪性肝障害(NAFLD) 治療の有用性および作用機序の解明, 133-137 頁、アークメディア社、東京、2009

18. 岩崎信二、高橋昌也、西原利治：原発性胆汁性肝硬変に対する bezafibrate の効果 Bio Clinica 24:83-87,2009
19. 高橋昌也、小野正文、西原利治：NASH 患者のインスリン抵抗性の特徴と肥満 対 策 消 化 器 内 科 47:369-376,2008
20. 小野正文、小笠原光成、西原利治、大西三朗：NASH モデル動物における発癌リスク 消化器科 48:97-104,2009
21. 廣瀬享、宮本敬子、西原利治：肥満と NASH 治療学 43:1048-1050,2009
22. 西原利治：NASH の早期診断およびマジンドールの適応と使用上の注意 日本医事新報 4470:76-77, 2009
23. 宮本敬子、岡本宣人、西原利治：NASH 発症に関連する遺伝子多型 肝胆膵 59:1195-1199,2009
- 肝脂肪酸代謝シンチを用いた非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の脂肪酸 β 酸化の解析とその有用性について、第 38 回日本肝臓学会西部会 シンポジウム「NASH 研究の最前線」2009/12/4 米子
5. 越智経浩、小野正文、西原利治：メタボリックシンドロームにおける NASH 線維化進展への影響 第 13 回日本肝臓学会大会パネルディスカッション 7；消化器疾患と生活習慣病、京都、2009. 10. 15
6. 小野正文、西原利治、大西三朗：ゴルジ装置の機能に影響を与える遺伝子の遺伝子多型は風船様肝細胞の危険因子である、第 95 回日本消化器病学会総会ワークショップ 12: NAFLD の経時的進展、札幌、2009/05/09
7. 廣瀬 享、小野正文、野崎靖子、高橋昌也、岩崎信二、西原利治、大西三朗：NASH 肝線維化におけるアンジオテンシン II タイプ 1 レセプター活性化機序の解明、第 45 回日本肝臓学会総会 ワークショップ 1: NASH・NAFLD の基礎、神戸、2009/06/04.
8. 西原利治：閉経が惹起する高コレステロール血症の制御と NASH の予防 脂肪肝を取り巻く新しい話題—コレステロール吸収制御の新たな展開 JDDW 2009 ブレクファストセミナー

2. 学会発表

1. 小野正文、西原利治、大西三朗：NASH の発症機序 第 45 回日本肝臓学会総会コンセンサスミーティング 4：NASH 神戸、2009/6/4
 2. 西原利治：非アルコール性脂肪肝炎の病態 基調発言、第 12 回日本病態栄養学会 シンポジウム IV；非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の病態栄養と栄養管理、京都、2009/01/10
 3. 小野正文、西原利治、大西三朗：検診受診者における NASH の高リスク群の解析、第 51 回日本消化器病学会大会シンポジウム 4「メタボリック症候群における肝障害」2009/10/14 京都
 4. 小野正文、廣瀬享、西原利治：123I-BMIPP
- H. 知的財産権の出願・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

厚生労働省科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
研究分担報告書

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

研究分担者 宇都浩文
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座
消化器疾患・生活習慣病学 講師

研究要旨:非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、生活習慣病を高率に合併し、喫煙は生活習慣病の増悪因子である。しかし、生活習慣病や喫煙と NAFLD の病態との関連は十分明らかになっていない。本研究では、飲酒歴のない健診受診者を対象に脂肪肝の危険因子を検討した。2255 例の検討では、NAFLD やその肝障害には、肥満が最も関係し、血圧や喫煙は重要な危険因子ではなく、NAFLD の治療を行う際は、肥満の改善が最も重要であると考えられた。また、原因の異なる脂肪肝動物モデルを用いて、脂肪肝と高血圧の関連、および脂質代謝異常と糖代謝異常により誘導される脂肪肝における肝再生の相違を比較検討した。今回用いた動物モデルでは、高血圧は脂肪肝と肝線維化の病態進展には関与しない可能性が考えられた。一方、肝切除後の肝再生率は肝脂肪化の程度とは相関せず、脂肪肝の原因が肝再生率に関連すると考えられ、合併する生活習慣病の違いにより NAFLD の病態やその進展は異なる可能性が示唆された。

A. 研究目的

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、メタボリックシンドロームの肝の表現型といわれ、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧を高率に合併する。また、喫煙は生活習慣病の増悪因子と考えられる。さらに、生活習慣病である脂質代謝異常、糖代謝異常および高血圧は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の合併疾患として存在することが多く、NAFLD の発症や病態進展に密接に関連すると考えられている。しかし、これらの生活習慣やそれに伴う疾患と NAFLD の病態との関連は十分明らかになっていない。

本研究では、健診受診者において NAFLD やその肝障害における重要な危険因子を検

討した。また、原因の異なる脂肪肝動物モデルを用いて、脂肪肝に対する高血圧の影響を明らかにするとともに、脂質代謝異常と糖代謝異常により誘導される脂肪肝における肝再生の相違を比較検討した。

B. 研究方法

1) 健診受診者を対象とした検討

2008 年の健診受診者の中で、HBs 抗原および HCV 抗体がいずれも陰性で、飲酒歴の全く無い 2255 例を対象とした。腹部超音波検査で脂肪肝と診断された者を FL(+) 群、脂肪肝を認めなかった者を FL(-) 群とした。

2) 動物モデルを用いた検討

①塩分感受性(Dahl S)ラットに 4 種類の食餌[高脂肪食(H-Fat)、H-Fat+高塩分食、コリン欠乏アミノ酸置換食(CDAA)、CDAA+高塩分食]を投与し、5もしくは8週間後に脂肪肝と肝線維化の程度を比較検討した。②SDラットに2種類の食餌[H-Fat、高フルクトース食(H-Fruct)]を 4 週間投与後、肝脂肪化は Oil-Red O 染色と肝中性脂肪含量で評価し、肝組織中の遺伝子発現は Real time PCR 法で検討した。その後、さらに 70%部分肝切除を行い、経時的に肝再生を評価し、再生肝組織における遺伝子及び蛋白発現と血清中サイトカイン濃度を比較検討した。

倫理面の配慮

- a. 個人の人権の擁護:参加者のデータは、連結不可能匿名化を行い、厳重な秘密保持のもとに管理され、本研究のデータが参加者に不利益を及ぼすことはないと考えられる。
- b. 個人情報の管理:ID 番号、氏名、住所、電話番号などの個人を特定できる情報を除いたものを作製し、新たな番号を付与し、本研究にはこの番号のみを用い、個人が特定できる名前などを用いない。
- c. 研究等によって生じる個人への不利益:超音波検査や静脈穿刺は侵襲性のあるものではなく、被験者に不当な危険が生じることはない。個人のプライバシーに関わる点については十分な配慮を行い、対象者の不利益が生じないようにする。

C. 研究結果

1) ①FL(+)群は 568 例(男性 173 例、女性 395 例)、FL(-)群は 1687 例(男性 249 例、女性 1438 例)であった。②多重ロジスティック回帰分析では、脂肪肝には、男性[オッズ比(OR) 1.82、95%信頼区間(CI) 1.38-2.43]、25

≤BMI<30 [OR 6.45、CI 5.03-8.26]、BMI≥30[OR 24.47、CI 12.91-46.36]、中性脂肪≥150mg/dL[OR 3.77、CI 2.81-5.06]、空腹時血糖(FBS)110≤FBS<126mg/dL[OR 1.74、CI 1.25-2.44]、FBS≥126mg/dL[OR 2.69、CI 1.73-4.19]が有意に独立した危険因子であった。③FL(+)群のみの検討では、肝障害(ALT31IU/L 以上)に、男性[OR 3.54、CI 2.28-5.41]、25≤BMI<30 [OR 2.02、CI 1.36-3.15]、BMI≥30[OR 2.17、CI 1.12-4.21]が有意な独立した危険因子であった。④高血圧と喫煙は NAFLD やその肝障害のリスクを高くする傾向はあるが、独立した危険因子ではなかった。

2) ①肝/体重比と血圧は H-Fat 群、CDAA 群と比較して H-Fat+高塩分食群、CDAA+高塩分食群のほうがそれぞれ高値であったが、脂肪肝と肝線維化の程度には明らかな差はなかった。②H-Fruct 群は H-Fat 群と比較して肝脂肪化は軽度で、Fatty acid synthase(FAS)と Fructokinase(FK)の遺伝子発現は亢進し、PPAR-α、AMPK、CPT-1、Cyp2E1 は低下していた。また、H-Fruct 群は H-Fat と比較して肝切除24時間後の JAK、ERK1/2の蛋白発現が低く、肝切除 1 週間後の肝再生率と再生肝の Ki-67、PCNA、CyclinD1 発現は H-Fat 群より H-Fruct 群が低下していた。しかし、再生肝組織の TNF、IL-6、IL-1β、HGF、Met の遺伝子発現および血清中 TNFα、IL-6、HGF、TGFβ濃度は両群で差はなかった。

D. 考察

非飲酒者のみを対象とした今回の検討では、NAFLD やその肝障害には、肥満が最も関係

し、血圧や喫煙は重要な危険因子ではないことを明らかにした。今までの我々の検討では、少量の飲酒は脂肪肝の発症を抑制する可能性があるため、少量飲酒者(エタノール換算で20g/日以下)を除外して検討したが、少量の飲酒とNAFLDとの関連、少量飲酒者における血圧や喫煙などのNAFLDにおける重要性は明らかになっていない。また、高血圧や喫煙がNAFLDや肝障害の危険因子としてのリスク比は肥満と比較してそれほど高値ではなかったが、病態進展にどのように関与するかについては不明である。さらに、NAFLDの治療に際しては肥満の改善が最も重要であると考えられるが、その他の生活習慣についてのNAFLDの治療に及ぼす効果についてはさらなる検討が必要である。

今回用いた動物モデルでは、高血圧は脂肪肝と肝線維化の病態進展には関与しなかった。しかし、高血圧に伴うレニン・アンギオテンシン系の活性化は、肝星細胞の増殖や活性化を促進することが報告されている。動物モデルを用いた検討では、さらに長期に経過を観察し、レニン・アンギオテンシン系などの評価も必要である。

一方、脂肪肝の程度が軽度のH-Fruct群は脂肪肝の程度が高度のH-Fat群と比較して、肝切除後の肝再生率低く、肝切除後のJAK、ERK1/2の発現低下が肝再生遅延に関連する可能性が考えられた。今回の結果は動物モデルでの検討であるが、ヒトにおいても合併する生活習慣病の違いによりNAFLDの病態やその進展は異なる可能性が推察でき、臨床サンプル・データでの検討が必要である。

E. 結論

NAFLDやその肝障害には、肥満が最も関係し、NAFLDの治療を行う際は、肥満の改善が最も重要であると考えられた。また、合併する生活習慣病の違いによりNAFLDの病態やその進展は異なる可能性が示唆された。

F. 研究発表

・論文発表

1. Takami Y, Uto H, Tamai T, Sato Y, Ishida Y, Morinaga H, Sakakibara Y, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nakajima T, Okanoue T, Tsubouchi H. Identification of a novel biomarker for oxidative stress induced by hydrogen peroxide in primary human hepatocytes using the 2-nitrobenzenesulfonyl chloride isotope labeling method. Hepatol Res 2010 (in press).
2. Kanmura S, Uto H, Sato Y, Kumagai K, Sasaki F, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nagata K, Hayashi K, Stuver SO, Tsubouchi H. The complement component C3a fragment is a potential biomarker for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 2010 (in press).
3. Takami Y, Uto H, Takeshita M, Akamatsu E, Moriuchi A, Hasegawa S, Oketani M, Ido A, Kataoka H, Tsubouchi H. Proanthocyanidin derived from the leaves of *Vaccinium virgatum* suppresses platelet-derived growth factor-induced proliferation of the human hepatic stellate cell line LI90 Hepatol Res 2010 (in press)
4. Takeshita M, Ishida Y, Akamatsu E, Ohmori Y, Sudoh M, Uto H, Tsubouchi H,

Kataoka H. Proanthocyanidin from blueberry leaves suppresses expression of subgenomic hepatitis C virus RNA. J Biol Chem 284: 21165-76,2009

5. Uto H, Stuver SO, Hayashi K, Kumagai K, Sasaki F, Kanmura S, Numata M, Moriuchi A, Hasegawa S, Oketani M, Ido A, Kusumoto K, Hasuike S, Nagata K, Kohara M, Tsubouchi H. Increased rate of death related to presence of viremia among hepatitis C virus antibody-positive subjects in a community-based cohort study. Hepatology 50: 393-9,2009

・学会発表

1. 田ノ上史郎、宇都浩文、他. 高フルクトース食による脂肪肝は高脂肪食による脂肪肝よりも肝再生が遅延する. 第 45 回日本肝臓学会総会. 2009 年 6 月(神戸)
2. 田ノ上史郎、宇都浩文、他. 原因の異なる脂肪肝における肝再生の相違の検討. 第 16 回肝細胞研究会. 2009 年 6 月(山形)

3. 今村也寸志、宇都浩文、他. 脂肪肝と飲酒パターンとの関連(飲酒の功罪)について. JDDW2009(第 51 回日本消化器病学会大会). 2009 年 10 月(京都)

4. Tanoue S, Uto H, et al. A high-fructose diet impairs liver regeneration more than a high-fat diet after partial hepatectomy in a rat fatty liver model. 60th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2009 年 10 月(Boston).

5. Takami Y, Uto H, et al. The serum levels of manganese superoxide dismutase (MNSOD) are elevated in patient with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). 60th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2009 年 10 月(Boston).

G.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
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

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

研究分担者 松田 文彦 京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター 教授

研究要旨

日本人集団における、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）および非アルコール性脂肪肝（NAFLD）と関連する遺伝的要因を探索する目的でゲノムワイド関連解析をおこない、22q13にNASHの感受性遺伝子領域を同定した。

A. 研究目的

日本人集団における、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）および非アルコール性脂肪肝（NAFLD）と関連する遺伝的要因を探索する。

B. 研究方法

NASH患者254例、NAFLD患者136例をケース、日本人の一般集団5,145例を対照群とし、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）を実施した。

（倫理面への配慮）

ヒト由来のDNA検体を扱うため、すべて倫理委員会の承認を得た機関においてサンプル収集を行った。また、DNA検体および臨床情報の匿名化および高度なシステムにより、セキュリティの強化を図っている。

C. 研究結果

NASHをケースとしたGWASにおいて、22q13に疾患と強い関連（ $p=1.3 \times 10^{-12}$ 、OR=1.92）を示す領域を見出した。また、候補領域（ $p < 1 \times 10^{-5}$ ）として、9q21、13q12、16p13、22q11、16q21が同定された。NAFLDをケースとしたGWASにおいては、有意水準（ $p=1 \times 10^{-7}$ ）を下回る領域は見られなかったものの、候補領域として、11q13、14q22、18q21、12q24、5p13、6p12が同定された。

D. 考察

22q13領域で最も関連が強いマーカーは、脂質代謝に関わる遺伝子上にあった。NASHは肝臓への脂質蓄積が要因であるため、本遺伝子が病態と関連す

ることが強く示唆される。その一方、本遺伝子はNAFLDとの関連を示さなかった。NASHは単純性脂肪肝を経て発症することから、本遺伝子はその移行に関わる要因の一つと考えられる。今後、検体数を増やして当該領域の多型の緻密なタイピングをおこない、真の感受性遺伝子を同定するとともに、遺伝子の機能解析によりNASHの発症機序の解明を試み、さらには疾患の予知・診断の分子マーカーの発見を目指す。さらに、22q13以外の潜在的な関連がみられた領域に関しても、新たな検体群を用いたタイピングで、疾患との関連を探る。

E. 結論

日本人集団による大規模なGWASにより、22q13にNASHの感受性遺伝子領域を同定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Wada M, Marusawa H, Yamada R, Nasu A, Osaki Y, Kudo M, Nabeshima M, Fukuda Y, Chiba T and Matsuda F. Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients. J. Viral. Hepat. 2009: 16, 388-396.

2) Wahlberg K, Jiang J, Rooks H,

Jawaid K, Matsuda F, Yamaguchi M, Lathrop M, Thein S L and Best S. The HBS1L-MYB intergenic interval associated with elevated HbF levels shows characteristics of a distal regulatory region in erythroid cells.

Blood. 2009;114 : 1254-1262, 2009

[Epub ahead of print]

3) Nakanishi H, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Yamashiro K, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Iida T, Matsuo K, Tajima K, Yoshimura N and Matsuda F. A Genome-Wide Association Analysis Identified a Novel Susceptible Locus for Pathological Myopia at 11q24.1. PLoS Genetics 2009: Epub2009 Sep 25.

2. 学会発表

1) Fumihiko Matsuda "Identification of genes associated with severity of dengue fever using a genome-wide association approach" Hereditary and Acquired Hemostatic Disorders. Ramathibodi Hosp. Mahidol University, Bangkok,
2) Fumihiko Matsuda "Genome-wide
October 2 2009.

association study of radiation-induced childhood thyroid cancer using the Chernobyl cohort" Chernobyl Health Effects 2009.

Belarusian State Medical University, Minsk, November 9 2009.

3) 高橋 めい子、サエンコ ウラジミール、ラタナジャーシ ャナ ウィー、今村 寿子、川口 喬久、ログノビッチ タチアナ、ドロズト バレンティナ、山田 亮、山下 俊一、松田 文彦。チェルノブイリコホートのゲノムワイド解析による放射線誘発甲状腺がん感受性遺伝子の同定。日本人類遺伝学会第54回大会。2009年9月24日
4) 川口 喬久、高橋 めい子、今村 寿子、松尾 恵太郎、田島 和雄、園部 誠、伊達 洋至、豊岡 伸一、黄 政龍、横見瀬 裕保、山田 亮、松田 文彦。肺がんの全ゲノム関連解析。日本人類遺伝学会第54回大会。2009年9月24日

G. 知的財産権の出願・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）
研究分担報告書

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―

分担研究者：篁 俊成 金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学 准教授

研究要旨：非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の病理には肥満や代謝異常との関連が示唆されているが、肥満の程度が比較的軽い日本人でのNAFLD進展寄与因子は明らかでない。今回、連続肝生検により、NAFLD患者の肝病理の自然歴を前向きに観察し、寄与因子を抽出した。NAFLDを疑い肝生検を施行した195人中、NAFLDと診断し、連続肝生検を行った39人 (FL : NASH 22 : 17) の間料理と臨床像を追跡した。平均観察期間 3.0 ± 2.1 年間で肝線維化は28%が悪化、31%が改善、41%が不変であった。単変量解析では、線維化改善群で初回肝生検時のAST ($P=0.04$) およびHbA_{1c}低下量 (Δ HbA_{1c}, $P=0.01$) が有意に高値を示した。一方、BMI やインスリン抵抗性マーカーは線維化進展と関連しなかった。多変量解析により年齢、性、BMIで補正すると、 Δ HbA_{1c}のみが肝線維化進展の予測因子であった ($P=0.03$)。各種治療法をCox比例ハザードモデルで解析したところ、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。以上より、血糖コントロールの改善は、BMI、インスリン抵抗性にも増して、日本人NAFLD患者の肝病理改善を予知することが示された。

A. 研究目的

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、メタボリックシンドロームの1コンポーネントと捉えられ、単純性脂肪肝 (FL) から非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) にいたる広い病理スペクトラムを有する。NAFLDの病理には肥満や代謝異常の関連が示唆されているが、肥満の程度が比較的軽い日本人でのNAFLD進展寄与因子は明らかでない。そこで、今回、連続肝生検により、NAFLD患者の肝病理の自然歴を前向きに観察し、寄与因子を抽出した。

B. 研究方法

1997年から2008年の間、NAFLDを疑い肝生検を施行した195人中、178人を組織学的にNAFLDと診断した。うち、連続肝生検を行った39人 (FL : NASH 22 : 17) の肝臓の脂肪化、線維化、炎症、肝細胞変性をスコア化した。肝障害と予後を規定すると考えられる線維化スコアの変化で不変、改善、悪化の3群にわけ、群間で臨床データーの変化を比較した。(倫理面への配慮)
臨床試験開始にあたっては関連する倫