

- のバイオマーカーである。第46回日本肝臓学会総会。2010年5月28日；山形
- (10) 玉井 努、宇都浩文、最勝寺晶子、橋口正史、熊谷公太郎、呉 建、馬渡誠一、森内昭博、桶谷 眞、井戸章雄、坪内博仁。非B非C型肝細胞癌の臨床的特徴と予後。第46回日本肝臓学会総会。2010年5月28日；山形
- (11) 宇都浩文、濱邊絢香、今村也寸志。健診受診者における非アルコール性脂

肪性肝疾患の危険因子。第96回日本消化器病学会総会。2010年4月22日；新潟

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）  
H22年度分担研究報告書

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性肝炎（NASH）および非アルコール性脂肪肝（NAFLD）と関連する遺伝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性肝炎（NASH）および非アルコール性脂肪肝（NAFLD）と関連する遺伝要因を探索する。

B. 研究方法

昨年度に引き続き、ゲノムワイド解析（GWAS）を実施した。新たに収集した検体を用いて、総数NASH患者398例、NAFLD患者193例をケース、日本人の一般集団2,764例を対照群とし、ゲノム全体から一塩基多型（SNP）576,736個をタイピングした。

（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、日本人の一般集団を対照群としたGWASにおいて、22q13に疾患と極めて強い関連（ $p=8.86 \times 10^{-19}$ 、OR=2.02）を示す領域を見出した。また、候補領域（ $p < 1 \times 10^{-5}$ ）として、3p25、4p15、5p15、9p24、13q12、19p13が同定された。NAFLDをケースとしたGWAS、および、NASHとNAFLDを比較したGWASにおいては、ともに有意水準（ $p=1 \times 10^{-7}$ ）を下回る領域は見られなかったが、候補領域としてそれぞれ、3p14、13q12、18q21、および、1p12、2p21、8q12、15q22、18q11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つ

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、領域の詳細な解析で、疾患感受性に機能的に関連する多型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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kanai, M., Yoshioka, A., Tanaka, S., Nagayama, S., Matsumoto, S., Nishimura, T., Niimi, M., Teramukai, S., Takahashi, R., Mori, Y., Kitano, T., Ishiguro, H., Yanagihara, K., Chiba, T., Fukushima, M. and Matsuda, F. Associations between glutathione S-transferase pi Ile(105)Val and glyoxylate aminotransferase Pro(11)Leu and Ile(340)Met polymorphisms and early-onset oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Epidemiol.* Mar. 20. [Epub ahead of print], **34**: 189-193, 2010.
- 2) Takahashi, M., Saenko, V. A., Rogounovitch T. I., Kawaguchi, T., Drozd, V. M., Takigawa-Imamura, H., Natallia M. Akulevich, N. M., Ratanajaraya, C., Mitsutake, N., Takamura, N., Danilova, L. I., Lushchik, M. L., Demidchik, Y. E., Heath, S., Yamada, R., Lathrop, M., Matsuda, F. and Yamashita, S. The *FOXE1* locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Hum. Mol. Genet.* Mar 30. [Epub

ahead of print], **19(12)**: 2516-2523, 2010.

- 3) Nalpas, B., Laviaille-Meziani, R., Plancoulaine, S., Jouanguy, E., Nalpas, A., Munteanu, M., Charlotte, F., Ranque, B., Patin, E., Heath, S., Fontaine, H., Vallet-Pichard, A., Pontoire, D., Bourlière, M., Casanova, J. L., Lathrop, M., Bréchet, C., Poynard, T., Matsuda, F., Pol, S. and Abel, L. Interferon- $\gamma$  receptor 2 gene variants are associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Gut.* **59**: 1120-1126. Epub 2010 Jun 29, 2010
- 4) Hirosawa, K., Kawaguchi, T., Matsuda, F. and Yamada, R. Estimation of P-value of MAX test with double triangle diagram for 2x3 SNP case-control tables. *Genet. Epidemiol.* **34**: 543-551, 2010
- 5) Murakami, Y., Toyoda, H., Tanaka, M., Kuroda, M., Harada, Y., Matsuda, F., Tajima, A., Kosaka, N., Ochiya, T. and Shimotohno, K. The Progression of Liver Fibrosis Is Related with Overexpression of the miR-199 and 200 Families. *PLoS One.* **6(1)**: e16081, 2011

##### 2. 学会発表

- 1) 松田文彦、長浜コホート一地域に根ざした未来型健康づくりの試み、国家戦略としてのがん研究シンポジウム「大規模ゲノム医学研究の方向性」、2010年7月16日、国立がん研究センター、東京都。
- 2) Fumihiko MATSUDA, Genetic susceptibility of radiation-related thyroid cancer. MELODI International Workshop(MIW), 2010 Oct18, Paris France.

松田 文彦、チェルノブイリコホートをもちいた全ゲノム関連解析による放射線誘発甲状腺がん感受性遺伝子の探索。第53回日本甲状腺学会学術集会、2010年11月12日、長崎市。

#### 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  
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）

H22 年度分担研究報告書

2 型糖尿病・肥満症の病態を形成する新規肝臓由来ホルモンの同定と機能解析

研究分担者：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:代謝の司令塔であり分泌タンパクの主要な産生源である肝臓には臓器間ネットワークを制御する未知のホルモン、すなわちヘパトカインが存在することが推定されてきたが、それらの同定と解析は未だ不十分である。本研究では、2 型糖尿病および健常人の肝臓に発現する遺伝子の SAGE、DNA chip 解析から、シグナルペプチドの構造を有すると推測される遺伝子に絞り、発現量と臨床マーカーの関連を照合し、インスリン抵抗性、肥満、あるいは血糖コントロールと関連する肝臓由来分泌蛋白コード遺伝子を絞り込んだ。これらの中で、ヒト肝臓での発現がインスリン抵抗性および高血糖と関連する機能性ヘパトカインとしてセレノプロテイン P (selenoprotein P; SeP) を同定した。in vitro および in vivo の検討から、SeP は、少なくとも一部に AMP キナーゼの活性抑制を介して全身のインスリン抵抗性を引き起こし、糖代謝を障害することがわかった。この結果は、過栄養状態で脂肪化した肝臓が、糖尿病の病態に成因として関与する可能性を示唆する。

A. 研究目的

近年、2 型糖尿病・肥満症は、生体ストレス・炎症や過栄養、多臓器由来液性因子など多因子が体内において複雑なネットワークを形成して発症することが認識されてきた。なかでも肝臓は、糖・蛋白・脂質代謝の司令塔として、これらの多因子を感じとり、遺伝子発現をダイナミックに変化させることで生体の恒常性を維持している。肥満症、糖尿病、およびそれらの合併症である動脈硬化、癌などの、過栄養が関与する症候群に肝臓の機能破綻とそれに伴うインスリン抵抗性が大きく関与している可能性がある。

本研究では、2 型糖尿病および健常人の肝臓に発現する遺伝子の SAGE、DNA chip 解析から新規肝臓由来ホルモンとして、セレノプロテイン P (selenoprotein P; SeP) を同定し、その機能を解析した。

SeP は、主に肝臓からつくられる分泌タンパクであり、ヒトの血液中には SeP が 4~5  $\mu$ g/mL と大量に存在している。SeP は、必須微量元素であるセレン (Se) を多く含んでおり、セレンを肝臓から全身へと輸送するホルモンであることが報告されてきた。しかしながら、SeP が血糖値やインスリン感受性に及ぼす影響は従来不明であった。

本研究により、2型糖尿病患者で血液中のSePが増えていること、SePが血糖値を上昇させるホルモンであることが明らかになった。

## B. 研究方法

2型糖尿病患者5名と健常者5名の肝臓における発現遺伝子をSAGE法を用いて包括的に解析し、糖尿病患者で1.5倍以上発現亢進する分泌タンパクコード遺伝子63種、発現低下する遺伝子114種を同定した。DNA chip法を用いてこれらの遺伝子群の肝発現レベルと患者の臨床背景を照合した結果、肝遺伝子発現量がHbA1cと相関する遺伝子14種、BMIと相関する遺伝子22種、HOMA-IRと相関する遺伝子14種、グルコースクランプ法で評価したインスリン感受性指数MCRと相関する遺伝子15種を同定した。

(倫理面への配慮)

臨床試験開始にあたっては関連する倫理委員会の審査を受け、指針に従い臨床情報は匿名化し個人情報に十分配慮した。

個人遺伝子情報に関する保護と管理は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて行うものとした。試料・データはすべて連結可能匿名化とし、個人識別に関するデータは個人識別情報管理分担者が管理した。データは研究室に設置した専用コンピュータにて一括管理し、データアクセスは研究従事者がパスワードを用いて行った。また、各症例の遺伝子発現情報の管理、情報解析も専用コンピュー

ターに一括して保存し、部外者のアクセスを禁じた。

## C. 研究結果

1. 肝遺伝子発現がMCRと負に相関し、かつ糖負荷後120分血糖値と正に相関したセレノプロテインP (SeP)を精製した。
2. 2型糖尿病モデル動物KKAyマウス、OLETFラットでは、肝SeP遺伝子、血中SePタンパクが上昇していた。
3. 2型糖尿病患者31名で血中SeP濃度を測定した結果、血糖値、HbA1c値と有意な正相関を認めた。
4. C57BLマウスに1mg/kgの精製SePを前投与すると、糖負荷30分後の血糖値は約1.8倍に上昇し ( $p=0.001$ )、腹腔内インスリン負荷後30分の血糖降下率は約10%減弱した。
5. このマウスの肝と筋でインスリン刺激性Aktリン酸化は減弱していた。
6. SePノックアウトマウスは体重、摂食量、酸素消費量は正常であったが、糖およびインスリン負荷試験では耐糖能、インスリン感受性は良好であった。
7. SePノックアウトマウスの肝と筋ではインスリン刺激によるインスリンレセプターのチロシンリン酸化が亢進していた。
8. H4IIEC肝細胞をSePタンパク  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$  で12時間前処置すると、 $1\text{ng}/\text{ml}$  のインスリン15分刺激による insulin receptor、IRS-2、Aktのリン酸化はそれぞれ約40%に減少した。

このとき培養液中への糖放出は約30%増加した。

9. インスリン抵抗性関連既知因子の発現を同細胞で網羅的に検討した結果、SeP投与細胞ではAMPKのリン酸化とその下流のACCのリン酸化が減弱していた。
10. AMPKの下流で制御される脂肪酸酸化関連遺伝子群(PPAR-alpha、Cpt-1、Acad1)の発現も減弱した。
11. SePタンパク投与H4肝細胞では、C-14-oleateのC-14-CO<sub>2</sub>へのベータ酸化も低下していた。
12. 精製SePタンパク1 mg/kgBWをC57BLマウスに静脈投与し、6時間後に肝臓を摘出しタンパク発現を検討したところ、AMPKおよびACCのリン酸化は有意に低下していた。
13. Dominant negative alpha AMPKをコードするアデノウイルスを感染させたH4細胞では、SeP投与によるインスリン抵抗性誘導作用はほぼ消失した。
14. SeP投与でも細胞内AMP、ATP濃度には変化はなかった。
15. SeP投与細胞では、AMPKリン酸化を負に制御するプロテインフォスファターゼ2C(PP2C)のタンパク発現が亢進していた。一方、AMPKKであるLKB1、CaMKK betaの総タンパク発現量に差はなかった。

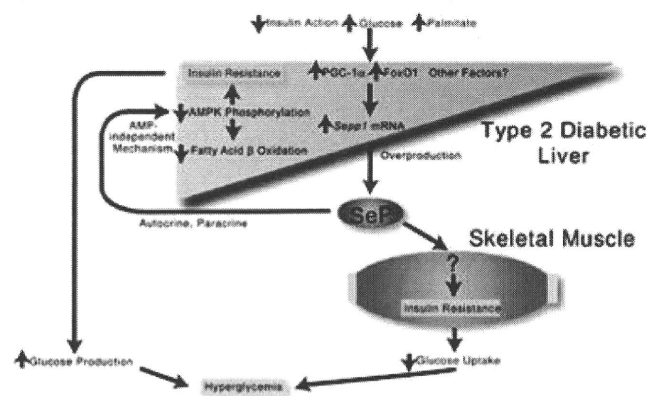
#### D. 考察

2型糖尿病患者の肝臓では分泌タンパクSePの産生が亢進しており、この過剰産生が全身のインスリン抵抗性と高血

糖を生じさせている可能性がある。最近になって、サプリメントを通じてセレンを過剰に摂取すると糖尿病発症リスクが高まるとする疫学研究が報告され、セレンと糖尿病の関係についても注目されている。

本研究は、肝臓由来ホルモン「ヘパトカイン」が2型糖尿病の病態形成に寄与していること、ヘパトカインが2型糖尿病を代表とするインスリン抵抗性関連疾患の治療標的になりうることを示唆する。

SePはautocrine, paracrineとして肝細胞に作用し、AMPKのリン酸化を減弱させることで肝インスリン抵抗性を誘導する。SePのAMPKリン酸化減弱作用は主にAMP非依存性メカニズムを介すると思われるが、その詳細の解明にはさらなる検討を要する。



#### E. 結論

2型糖尿病患者肝臓の包括的発現遺伝子解析から同定した新規ヘパトカイン、

セレノプロテインPは、抗酸化作用を有するにもかかわらず、一部にAMPキナーゼ活性の抑制を介して、全身のインスリン抵抗性を増大する。このことは、過栄養状態で脂肪化した肝臓が、糖尿病の病態に成因として関与する可能性を示唆する。

今後は、SeP受容体の同定と機能解析、SeP遺伝子のプロモーター解析から発現制御機構の解明、SeP産生を制御する薬剤のスクリーニング、迅速血中濃度アッセイ系の確立と臨床的意義の解明等が課題となる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S, Ishikura K, Ando H, Takeshita Y, Ota T, Sakurai M, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Miyamoto K, Kubota T, Kubota N, Kadowaki T, Kim HJ, Lee IK, Minokoshi Y, Saito Y, Takahashi K, Yamada Y, Takakura N, Kaneko S: A liver-derived secretory protein, selenoprotein p, causes insulin resistance. *Cell Metab* 12:483-495, 2010
2. Hamaguchi E, Takamura T, Sakurai M, Mizukoshi E, Zen Y, Takeshita Y, Kurita S, Arai K, Yamashita T, Sasaki M, Nakanuma Y, Kaneko S: Histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients:

tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis. *Diabetes Care* 33:284-286, 2010

3. Ootsuji H, Honda M, Kaneko S, Usui S, Okajima M, Okada H, Sakai Y, Takamura T, Horimoto K, Takamura M: Altered hepatic gene expression profiles associated with myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Genet* 3:68-77, 2010
4. Komura T, Sakai Y, Honda M, Takamura T, Matsushima K, Kaneko S: CD14+ monocytes are vulnerable and functionally impaired under endoplasmic reticulum stress in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 59:634-643, 2010
2. 学会発表（講演・シンポジウム、筆頭のみ）
  1. 篁 俊成：スローエイジングを見据えた糖尿病の総合的治療戦略. 第50回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会、第322回日本臨床化学会、東海・北陸支部例会 連合大会 シンポジウム、金沢、2011年3月13日
  2. 篁 俊成：スローエイジングを目指す2型糖尿病の全人的ケア. 第52回北陸支部生涯教育講演会、金沢、2011年3月13日
  3. 篁 俊成：過栄養状態の肝臓が形成する2型糖尿病の病態. 第45回糖尿病学の進歩、福岡、2011年2月18日



4. Hirofumi Misu, Kazuhide Ishikura, Hiroaki Takayama, Hiroto Hayashi, Tsuguhito Ota, Shuichi Kaneko, and Toshinari Takamura (発表者) : **Keystone Symposia - Obesity**, Keystone, Colorado, 2011年1月16日
5. Toshinari Takamura, Toshiki Otoda, Hirofumi Misu, Tsuguhito Ota, and Shuichi Kaneko: Proteasome dysfunction in obesity contributes to ER stress, enhanced autophagy and insulin resistance in type 2 diabetic liver. **Keystone Symposia - Type 2 Diabetes, Insulin Resistance and Metabolic Dysfunction**, Keystone, Colorado, 2011年1月15日
6. Toshinari Takamura, Shuichi Kaneko: Nutrition and fitness for prevention / treatment of NAFLD / NASH. The 9th Single Topic Conference NASH 2010, 東京、2010年11月19日
7. 篁 俊成 : スローエイジング糖尿病ケアにおけるインスリン療法のあり方. 第25回日本糖尿病合併症学会総会 ランチョンセミナー, 滋賀, 2010年10月23日
8. Ota T, Kitade H, Sawamoto K, Inoue H, Takamura T, Miyamoto K, Mukaida N, Kaneko S: CCR5 Promotes Adipose Tissue Inflammation and Whole-Body Insulin Resistance. 第8回国際糖尿病連合西太平洋地区会議, 一般演題 (ポスター), 2010年10月19日
9. Hirofumi Misu, Toshinari Takamura, Hiroaki Takayama, Hiroto Hayashi, Tetsuya Kubota, Naoto Kubota, Takashi Kadowaki, Yasuhiko Minokoshi, Shuichi Kaneko: Liver-derived hormone selenoprotein P is a novel suppressor of AMPK that induces insulin resistance. **FASEB SUMMER RESEARCH CONFERENCES**, 一般演題 (口演), 滋賀, 2010年10月8日
10. 篁 俊成 : アンチエイジングを見据えた2型糖尿病の総合的治療戦略. **Bio Japan 2010** 講演、横浜, 2010年9月30日
11. Toshiki Otoda, Hirofumi Misu, Seiichiro Kurita, Miyuki Yamamoto, Tsuguhito Ota, Kosuke R. Shima, Shoichi Iseki, Shigeo. Murata, Keiji Tanaka, Shuichi Kaneko, Toshinari Takamura: Proteasome dysfunction contributes to endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in type 2 diabetic liver. 第46回欧州糖尿病学会会議 (EASD), 一般演題 (ポスター), Stockholm, Sweden, 2010年9月23日
12. Takamura T : Molecular pathology underlying insulin resistance in type 2 diabetic liver. Symposium at Kangwon National University “Integrative approaches in the battle against diabetes” 招待講演, Chuncheon, Korea, 2010年9月9日
13. 篁 俊成, 御簾博文, 金子周一 :

Molecular pathology underlying insulin resistance in type 2 diabetic liver. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム, 岡山, 2010年5月29日

14. 箕 俊成: 糖尿病臨床医として脂肪肝をどう捉えるか? 第44回糖尿病学の進歩 教育講演. 大阪. 2010年3月6日

**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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する 一覽表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>篁 俊成</u>	糖尿病・肥満患者における遺伝子発現変化	寺内康夫、伊藤裕、石橋俊	Annual Review 2011 糖尿病・代謝・内分泌	中外医学社	東京	2011	113-120

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, <u>Okanoue T</u>	Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma	Clin Gastroenterology and Hepatology			2011 (in press)
<u>Okanoue T</u> , Umemura A, Yasui K, Itoh Y	Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan	J Gastroenterology and Hepatology	26(Supplement 1)	153-162	2011

Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, <u>Okanoue T</u> .	Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease	J Gastroenterol	46	101-107	2011
Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, <u>Okanoue T</u>	A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7s for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease	J Gastroenterol	46	257-268	2011
<u>岡上 武</u>	非アルコール性脂肪性肝疾患の治療	総合臨床	60	102-106	2011
Sumida Y, Yonei Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Hibino S, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami M, Itoh Y, naito Y, Yoshikawa	Lower circulating levels of dehydroepiandrosterone, independent of insulin resistance, is an important determinant of severity of	Hepatol Res	40	901-910	2010

T, <u>Okanoue T</u>	non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients				
Yasui K, Harada Y, Mitsuyoshi H, Tsuji K, Endo M, Nakajima T, Minami M, Itoh Y, Zen Y, Nakanura Y, Yoshikawa T, <u>Okanoue T</u>	Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus.	J Gastroentero 1	45	95-104	2010
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, <u>Okanoue T.</u>	Hepatic senescence marker protein-30 is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease	J Gastroentero 1	45	426-434	2010
角田圭雄、吉川敏一、 <u>岡上 武</u>	Ⅲ。臨床的メカニズムの解明、3. NASH患者と酸化ストレス	The Lipid	21	270-277	2010
<u>岡上 武</u> 、安居 幸一郎	NASHの長期的予後と発癌	カレントセラピー	28	1120-1122	2010
水野雅之、関耕次郎、橋本宏明、榎村敦詩、松本美加、島 俊英、 <u>岡上 武.</u>	NAFLD/NASH診療の医療連携パス	肝胆膵	61	829-835	2010
<u>岡上 武</u>	非アルコール性脂肪肝炎	日本医師会雑誌	139	1880-1881	2010

岡上 武、安居 幸一郎	NASHからの発癌とその予防	消化器の臨床	13	692-695	2010
岡上 武、光吉博則、安居 幸一郎	糖尿病・肥満・非アルコール性脂肪肝(NAFLD)と鉄代謝異常	日本医師会雑誌	139	316-318	2010
Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD)	A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease	J Gastroenterol	46	257-268	2011
Ikuta K, Yersin A, Ikai A, Aisen P, Kohgo Y	Characterization of the interaction between diferric transferrin and transferrin receptor 2 by functional assays and atomic force microscopy.	J Mol Biol	397	375-84	2010
大竹孝明, 生田克哉, 澤田康司, 阿部真美, 三好茂樹, 鈴木康秋, 高後裕, 佐々木勝則	NAFLDにおける非トランスフェリン結合鉄(NTBI)測定意義に関する検討	アルコールと医学生物学	29	110-115	2010
大竹孝明, 鈴木康秋, 高後裕	【NASH/NAFLDのUp to Date】 NASH/NAFLDの分子病態メカニズム 鉄関連分子動態と病態進展	肝・胆・膵	60	915-921	2010
大竹孝明, 鈴木康秋, 高後裕	NASH/NAFLDのすべて 成因から栄養療法まで】	臨床栄養	116	672-676	2010

	NASH/NAFLDの診断 ・治療 診断法 血液・生化学的検査				
大竹孝明, 生田克哉, 高後裕	鉄代謝の臨床 鉄 欠乏と鉄過剰: 診断 と治療の進歩	日本内科学 会雑誌	99	107-111	2010
Nishise Y, Saito T, Makino N, Okumoto K, Ito J, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Ikeda C, Kubota I, daimon M, Kato T, Fukao A, <u>Kawata S.</u>	Relationship between alcohol consumption and serum adiponectin levels: The Takahata study- A cross-sectional study of a healthy Japanese population.	J Clin Endocrinol Metab	95	3828-3835	2010
Sakamoto A, Ishizaka Y, Toda EI, Nagai R, <u>Koike K</u> , Yamakado M, Ishizaka N.	Impact of Changes in Obesity Parameters on Glucose Metabolism and Insulin Resistance Over a One-Year Period.	J Atheroscler Thromb			2010
Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, <u>Koike K</u> , Nagai R.	Association between gamma-glutamyltrans ferase levels and insulin resistance according to alcohol consumption and number of cigarettes smoked.	J Atheroscler Thromb	17	476-85	2010
Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, <u>Koike K</u> , Nagai R.	Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals.	J Rheumatol	37	410-6	2010



Ishizaka N, Hongo M, Matsuzaki G, Furuta K, Saito K, Sakurai R, Sakamoto A, <u>Koike K</u> , Nagai R.	Effects of the AT(1) receptor blocker losartan and the calcium channel blocker benidipine on the accumulation of lipids in the kidney of a rat model of metabolic syndrome	Hypertens Res	33	263-8	2010
Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, Kozono H, Takahashi T, Inoue M, Itoh S, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kawai T, Hashimoto S, Kobayashi T, Sato M, Tokuyama K, Nishimura S, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Yamazaki T, Ezaki O, Kawamura K, Masuda H, Moroi M, Sugi K, Oike Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R, Kamata K, Inoue K, Kodama T, <u>Ueki K</u> and Kadowaki T.	Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle.	<i>Cell Metab</i>	13	294-307	2011

Yoshikawa S, Iijima H, Saito M, Tanaka H, Imanishi H, Yoshimoto N, Yoshimoto T, Futatsugi-Yumikura S, Nakanishi K, Tsujimura T, Nishigami T, Kudo A, <u>Arii S</u> , Nishiguchi S.	Crucial role of impaired Kupffer cell phagocytosis on the decreased Sonazoid-enhanced echogenicity in a liver of a nonalcoholic steatohepatitis rat model.	Hepato Res	40	823-831	2010
Kon K, Ikejima K, Okumura K, Arai K, Aoyama T, <u>Watanabe S</u>	Diabetic KK-A <sup>y</sup> mice are highly susceptible to oxidative hepatocellular damage induced by acetaminophen.	<i>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol</i>	299	G329-337	2010
池嶋健一, 福原京子, <u>渡辺純夫</u>	臨時増刊 NASH/NAFLDのすべて 成因から栄養療法まで NASH/NAFLDと関連疾患 Topics 線維化の成立機構と診断法	臨床栄養	116	665-670	2010
池嶋健一, 宮地隆史, <u>渡辺純夫</u> .	特集 NASH II. 基礎的メカニズムの解明 1. NASHモデル	The Lipid	21	38-45	2010
今一義, 池嶋健一, <u>渡辺純夫</u>	特集 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) - 病態の解明と診断・治療法の確立 NASH/NAFLDの治療法 インス	Current Therapy	28	37-42	2010

	リン抵抗性改善薬.				
<u>Hashimoto E</u> , Tokushige K.	Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH.	J Gastroenterology	46 Suppl 1	63-9	2011
Tokushige K, <u>Hashimoto E</u> , Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Shiratori K	Prospective study of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis in comparison with hepatocellular carcinoma caused by chronic hepatitis C.	J Gastroenterology	45	960-7	2010
<u>Yasui K</u> , Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Kanemasa K, Matsubara H, Okanoue T, Yoshikawa T.	Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease.	Metabolism			In press
Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, <u>Yasui K</u> , Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Okanoue T	A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7s for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease	J Gastroenterology	46	257-268	2011
Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, <u>Yasui K</u> , Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M,	Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty	J Gastroenterology	46	101-107	2011

Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, Okanoue T.	liver disease.				
Sumida Y, Yonei Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Hibino S, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, <u>Yasui K</u> , Minami M, Itoh Y, Naito Y, Yoshikawa T, Okanoue T.	Lower circulating levels of dehydroepiandrosterone, independent of insulin resistance, is an important determinant of severity of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients.	Hepatol Res	40	901-910	2010
Park H, Hasegawa G, Shima T, Fukui M, Nakamura N, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, <u>Yasui K</u> , Itoh Y, Yoshikawa T, Kitawaki J, Ohta M, Obayashi H, Okanoue T.	The fatty acid composition of plasma cholesteryl esters and estimated desaturase activities in patients with nonalcoholic fatty liver disease and the effect of long-term ezetimibe therapy on these levels.	Clin Chim Acta	411	1735-1740	2010
<u>Yasui K</u> , Harano Y, Mitsuyoshi H, Tsujikawa 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	2010