

201030008B (1/2)

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 20-22 年度 **総合研究報告書**

(第 1 分冊)

研究代表者 岡上 武

平成23(2011)年 3 月

まえがき

飲酒歴がないにもかかわらず大量飲酒者の肝障害（アルコール性肝障害）と同様の組織所見を呈する疾患を非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)と称し、わが国の罹患者は 1,000 万人以上と推定されている。本疾患はわが国や米国では最も頻度の高い肝疾患で、しかも年々増加傾向にあり、肝硬変や肝癌で死亡する例もかなりあり、極めて重要な疾患である。NAFLD の多くは肥満、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症などのいわゆる生活習慣病を有することが多く、NAFLD は生活習慣病の肝臓での表現型と言われている。しかし、ある種の薬剤服用、消化管手術後、睡眠時無呼吸症候群の患者でも発症する。10 年以上前から、肥満者や糖尿病患者では非肥満者や非糖尿病患者に比して種々の癌、特に肝癌の発生率が極めて高い事が報告されてきた。また、2007 年には日本糖尿病学会から、我が国の糖尿病患者の死因の悪性腫瘍ではトップが男女とも肝癌と報告されたが、その背景肝疾患の原因などは明らかでない。

NAFLD には予後良好な単純性脂肪肝(SS)と肝硬変・肝癌に進展する可能性を有する予後不良な非アルコール性脂肪肝炎(NASH)があり、NASH は NAFLD の 2 割前後を占めると推定されている。SS の発症から NASH への進展機序として Day らの two hit theory が有名で、酸化ストレスとインスリン抵抗性が病態形成に大きく関与し、内臓脂肪細胞から分泌される adipocytokine が重要な役割を果たしていることは間違いないものの、遺伝的素因の重要性も指摘されてきた。現在 SS と NASH の鑑別は組織診断でのみ可能であり、日常臨床の場ではより簡便な鑑別法の確立が期待されている。

このような事実を背景に、本研究班では現在問題になっている主な課題について、1) 我が国の 2 型糖尿病患者と高血圧患者の肝障害の実態を明らかにする、2) NASH 起因の肝癌の特徴を明らかにする、3) 単純性脂肪肝と NASH の血液生化学的鑑別法を確立する、4) NASH 発症の遺伝的素因を明らかにする、5) NASH の治療指針を作成する、6) NASH 発症・進展における鉄代謝、脂質代謝、ミトコンドリアの役割、免疫の関与、発癌機序などについて研究し、NASH の病態を多方面から検討することとした。1-5 は全体研究である。

1)に関しては 5,583 例の糖尿病患者の database が完成し、肝障害患者の頻度は勿論の事、B 型肝炎と C 型肝炎ウイルス持続感染者の頻度や飲酒者の頻度も明らかになった。肝障害を有する患者の多くに肝生検を施行し、肝障害を有する糖尿病患者の多くは SS ではなく NASH であることも明らかになった。700 例以上の高血圧患者の database 作成を目指したが、これはまだ実現していない。2)に関しては背景肝組織が NASH と確定できた NASH 肝癌 87 例を集積でき、そ

の特徴を明らかにした。3)に関しては単純性脂肪肝と NASH で明らかな有意差を示した血清 ferritin, IRI, IV型コラーゲン 7s 値をスコア化し(NAFIC score と命名)、NAFIC score は SS, NASH の鑑別の screening 検査に有用であることを示した。4)に関しては肝生検で確定診断した多数例の SS, NASH を対象に GWS による SNP 解析を行い、22 番染色体上に存在する PNPLA3 が NASH 発症・進展にかかわる遺伝子であることを初めて証明した。残念ながら期間中に NASH 治療指針の作成までには至らなかったが、現在治療に関しては基礎的・臨床的検討が進行中である。また、個別研究では多くの優れた成果が得られた。

NASH/NAFLD はまだまだ増加する可能性が高い疾患で、NASH/NAFLD 患者は肝硬変・肝癌のみならず心血管障害による死亡率も高いことから、本症を正しく早期に診断し、適切な生活指導や投薬を行うことにより、上記疾患での死亡を減少・阻止することが可能である。まだ、研究すべき課題は幾つか残されているものの、本研究班での成果は本症の診断、治療のみならず予防にも役立ち、この3年間の研究成果は国民の健康保持と医療経済上も有益な情報をもたらしたものと確信している。

この研究班は国の研究費の支援の下に行われたわが国で初めての NAFLD/NASH の大規模な研究組織である。多くの成果を挙げることが出来たのは、研究の推進にご協力下さった研究分担者と研究協力者の方々、またこの研究を蔭ながら応援して下さった多くの方々のお蔭と感謝している。関係の皆様方に心から御礼申し上げます。

平成 23 年 3 月

研究代表者 岡上 武

大阪府済生会吹田病院院長

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 20 - 22 年度 総括・分担研究報告書

(第 1 分冊)

研究代表者 岡上 武

平成 23 (2011) 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、
治療法の開発に関する研究 1
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
NAFLD鉄代謝異常の実態調査 —血清NTBI測定系の確立—
NAFLD病態におけるヘプシジン発現異常の実験的検討 25
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 35
河田 純男
3. NAFLD脂質分析と非B非C肝障害症例における
肝発癌危険因子の解析 42
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制御する
分子メカニズムに関する研究 57
植木 浩二郎
5. NBNCおよびNASH由来肝癌の発癌機構の解析 64
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 70
渡辺 純夫
7. 非アルコール性脂肪性肝炎の肝硬変・肝癌の臨床病理学的検討 88
橋本 悦子
8. 非アルコール性脂肪性肝疾患と慢性腎臓病
非アルコール性脂肪性肝疾患における鉄代謝関連遺伝子の発現解析 102
安居 幸一郎

9. 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)進展の分子・免疫機構に関する研究	114
竹原 徹郎	
10. 非アルコール性脂肪性肝疾患の遺伝的背景と動物モデルの開発	120
西原 利治	
11. 非アルコール性脂肪性肝疾患における診断マーカー探索と 生活習慣の病的意義に関する研究	136
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	146
松田 文彦	
13. 2型糖尿病と非アルコール性脂肪性肝疾患の病態に関する 臨床病理学的・分子生物学的研究	149
篁 俊成	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	157
IV. 研究成果の刊行物・別刷	185

I . 総括研究報告

岡上 武

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

総括研究報告書

研究代表者 岡上 武

社会福祉法人恩賜財団 大阪府済生会吹田病院 院長

研究要旨：全体研究：(1) 糖尿病患者の死因 No.1 は肝疾患と報告されたが、その実態は不明で、糖尿病患者の肝障害の実態を明らかにするため、糖尿病(DM)5,583例(男性3,189例、女性2,394例)の database が作成完成し、HBs 抗原、HCV 抗体、飲酒者の頻度も解析でき、DM 患者における NAFLD の頻度を含む肝障害の実態が明らかになった。(2)NASH 肝癌の特徴を明らかにするため、背景肝組織が NASH と診断でき原因となる他の肝疾患が除外出来た NASH 肝癌 87 例(男性 54 例、女性 33 例)を解析した。平均年齢は 72 歳(68-75 歳)で、AFP、PIVKA II の陽性頻度は B 型や C 型肝癌に比して有意に低く、男性 NASH 肝癌症例では線維化軽度(F1,F2)例が 36%を占め、女性肝癌症例に比して線維化軽度例からの発癌の危険性が高い事が判明した(Clin Gastroenterol Hepatol, in press)。(3) NASH 発症の遺伝的素因を明らかにするため、単純性脂肪肝(SS)193 例、NASH 398 例の SNPs 解析を行った。その結果 22 番染色体上 PNPLA3 (adiponurin)の SNP において NASH の Matteoni type 3 と type 4 間で比較すると causative allele の頻度が type 4 で有意に高く、この領域は NASH 発症進展感受性遺伝子領域と同定できた(松田と共同研究)、(4)血液生化学的に SS と NASH の鑑別法として NAFIC スコアー(ferritin, IRI,4 型コラーゲン 7s のスコアー化)を作成し、NAFIC score は SS と NASH 鑑別の screening に極めて有用である事を明らかにした(J Gastroenterol, 2011)。個別研究：岡上は老化のマーカーである senescence marker protein 30 (SMP-30)を染色すると、炎症と線維化の進展に比例して SMP-30 の染色性、蛋白量が有意に低下し、両者の鑑別に有用であることが明らかになった(J Gastroenterol, 2010)。また、小腸でのコレステロール吸収阻害剤作用を有する ezetimibe を NASH 症例に 1 年間投与すると血液生化学検査と組織学的改善が得られる事が判明した(J Gastroenterol 2011)。その他、各班員の個別研究で、NASH における鉄代謝、脂質代謝とミトコンドリア、NASH 発症における NKT 細胞など免疫の役割、発癌の分子機構と NASH 肝硬変・肝癌の予後、CKD と NASH の関連などが明らかになった。その詳細は各班員の報告書を参照されたい。

研究分担者・研究協力者

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

安居幸一郎 京都府立医科大学
消化器内科学准教授

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

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

篁 俊成 金沢大学恆常性制御学准教授

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
内科学教授

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 川崎医科大学附属川崎病院
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

今井 康陽 市立池田病院 副院長

中島 淳 横浜市立大学 消化器内科学
教授

小森園 康二 南風病院肝臓内科

A. 研究目的

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 罹患者は我が国に1000万人いて、その内の約200万人前後は予後不良の非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) で残りは予後良好な単純性脂肪肝 (SS) と推定されているが、SSとNASHの鑑別は肝生検でのみ可能である。また糖尿病患者の死因のトップは肝疾患 (肝癌と肝硬変) と報告されているが、その中に占めるNASHの頻度は明らかでない。また、NASHの治療法は未だ確立していない。

この研究班では

- 1) 我が国の糖尿病患者の肝障害の原因と実態を明らかにする。
- 2) NASH起因の肝癌の特徴を明らかにする、
- 3) 血液生化学的にSSとNASHを鑑別する方法を確立する。
- 4) ゲノム解析によりNASH発症の遺伝的素因を明らかにする。
- 5) 治療法の確立を目指す。
- 6) NAFLDの病態 (鉄過剰蓄積、脂質代謝異常、ミトコンドリアの関与、インスリン抵抗性、免疫の関与など) の解明や発がん機序の解明を目指す事とした。

B. 方法

- 1) 血液生化学的検査、adipocytokine、肝炎ウイルスマーカー、飲酒歴、治療歴など種々の項目を含む糖尿病患者以上のdatabaseを作成する。
- 2) 背景肝組織がNASHと判明しているNASH肝癌症例を集積する。
- 3) 肝生検で確定診断したSS, NASH症例の種々の検査の両群間の有意差検定を行い、odds比の高い項目を組み合わせ両者の鑑別式

を作成する。

- 4) 組織学的に診断したSS, NASH各500例を対象にgenome-wide scanを行いSS, NASH発症関連遺伝子を明らかにする。
- 5) 脂質改善薬抗酸化ストレス剤、インスリン抵抗改善薬などを用いて、NASHの治療法を確立する。
- 6) 実験動物、臨床例を用いて、鉄代謝、脂肪代謝におけるミトコンドリアの関与、免疫の役割、NAFLD (SS, NASH) の病態解明を行う。

(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」、「臨床研究に関する指針」その他を遵守し行った。ヒト肝組織はNAFLD診断用に肝生検を施行した際に一部凍結保存したサンプルを使用し、ヒト肝癌組織は肝癌患者の手術時あるいは剖検時に得られたサンプルを用い、患者に余分な身体的危害を与えることは無かった。また、血液資料の採取は通常血液生化学的検査と同時に行うため、安全性も高く、新たな身体的苦痛を伴うことはなかった。試料の採取にあたっては、十分な説明と文書による同意を得た上で行った。インフォームドコンセント取得に使用する患者用説明文書や承諾書の文言については、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した。個人情報保護のためサンプルの匿名化を行い、サンプルとデータの管理を厳重に行ってきた。マウスやラットを用いた実験は、実験計画書が各所属機関の倫理委員会で承認さ

れ、動物愛護に関して十分な配慮をはらった上で行った。

C. 結果

1) 糖尿病患者5,583名のdatabaseが完成し、平均年齢は 62.8 ± 12.8 歳で、うち男性3,189名(平均年齢 61.7 ± 12.7 歳)、女性実用新案登録2,394名(平均年齢 64.2 ± 12.9 歳)で、肝機能、血小板数などの血液生化学検査は表1に示すごとく、ALTは男性で 31.5 ± 28.8 IU/L、女性は 26.0 ± 22.3 IU/Lで、肝機能(ALT)正常を男性30 IU/L以下、女性は19 IU/L以下とするとそれぞれ30%以上40%以上が肝機能異常者であった。肝炎ウイルスマーカーに関しては男女別のHBs抗原陽性率は3.0%、2.6%、HCV抗体はそれぞれ5.1%、5.0%で、同年代の日本人全体の陽性率に比してやや高い傾向にあった。一日60g以上の飲酒者はそれぞれ7.0%、0.9%で、男性では飲酒者の頻度が有意に高かった(表2)。

なお、糖尿病患者では高率に脂質異常症、肥満、高血圧を合併していた。

年代別・性別のALTの平均値は表3のごとくで、男性では若い年代でALT値が高かったが、女性ではその傾向はなかった。肝線維化の進展に比例して減少する血小板数は男女とも高齢になるにつれて低下した(表4)。年齢別のHBs抗原、HCV抗体陽性率は表5のごとくで、HCV抗体は一般国民と同様、年齢に比例し陽性率は上昇する傾向であった(表6)。肝炎ウイルス感染が肝機能に及ぼす影響を調べたが、HBs抗原陽性者はHBs抗原・HCV抗体ともに陰性の糖尿病患者と同じALT値を示した(表7)。これは対象患者の多くが比較的高齢者であり、HBs

抗原陽性者の多くは肝障害を来さない血中ウイルス量(HBV DNA量が $5.0 \log$ IU/L以下)であることを示しているものと考えた。しかし、HCV抗体陽性者では陰性者に比してALT値は有意に高く、当然のことながら、肝障害を有する糖尿病患者の一部はC型肝炎ウイルス(HCV)感染がALT上昇の原因であった(表7)。毎日60g以上の飲酒家における肝機能に関しては、女性では非飲酒者に比して有意にALTが高値であったが、男性では非飲酒者との間に有意差はなかった(表8)。この結果は糖尿病患者の肝障害の多くは飲酒や肝炎ウイルス感染とは無関係であり、非アルコール性脂肪性肝疾患が肝機能異常の主たる原因と考えた。

2) NASH肝癌症例の解析

患者背景がNASH診断基準に合致し、背景肝組織がNASHと組織学的に診断できた肝癌87例を集積した(表9, 10)。男性54例、女性33例で、平均年齢は72歳で男女ともほぼ同じ年齢分布であった。肥満、糖尿病は高頻度に合併していたが、脂質異常症合併頻度は30%以下であった。興味ある事に、C型肝炎やB型肝炎起因の肝癌に比して、腫瘍マーカー(AFP, PIVKA II)はあまり上昇せず、背景のNASHの肝組織において、男性では線維化の軽度(F1)から中等度(F2)の例が全体の36%を占めている事で、NASH肝癌のフォローではこれらの点に十分注意する必要がある。

3) 血液生化学的な単純性脂肪肝(SS)とNASHの鑑別法

まずNASH 98例、SS 79例を対象に血液生化学検査でNASH vs SSで有意差を認めたferritin値、insulin値、type 4 collagen 7s

を用い、ferritin値は男性300ng/ml以上、女性では200ng/ml以上、insulin値は10 μ U/ml以上、type 4 collagen 7s値5.0ng/ml以上を呈する場合、それぞれscoreを1,1,2点（満点は4点）とすると(NAFIC scoreと命名、表11)、2点以上を示す例の殆どはNASHであった(表12)。そこで、他施設共同研究で、NASH 244例、SS 198例でvalidation studyを行ったところ、NASH診断のAUROCは0.791で、欧米やわが国などから今迄に報告されている多くの他の鑑別法よりも優れていた(表13) (J Gastroenterol, 2011)。

4)NASH発症・進展に関連する遺伝子の解析

松田文彦班員（京都大学）との共同研究でNASH 398例、SS 193例、2,766名の日本人コントロールを対象に Illumina HumanHap 610k SNP chip を用いゲノム全体から576,736個をタイピングした。22番染色体上のPNPLA3 gene locus (adiponeurin)は従来の報告でNAFLD発症に関連する遺伝子領域と報告されているが(Nat Gnet 2008)、今回コントロールとNASH例で比較するとNASHと強い関連性を認めた($p=8.86 \times 10^{-19}$) (表14)。さらにMatteoni type 3(単純性脂肪肝に近いNASH)とtype 4(典型的NASH)の間にも有意差を認め(表15)。なお、単純性脂肪肝(SS)を対象としたGWSおよびNASHとSSを比較したGWSではともに有意水準($p=1 \times 10^{-7}$)を下回る領域は見られず、PNPLA3はNASH発症・進展に関連する遺伝子領域である事が初めて同定できた(論文作成中)。詳細は各個研究の項で松田班員が報告する。

各班員による個別研究でもNASHの病態に関する種々の新しい成果が得られたが、詳細は各班員の報告書を参照されたい。

D. 考察

糖尿病(DM)患者5,583名の詳細なdatabaseが完成し、肝機能異常者の頻度、年代別・性別肝炎ウイルスマーカー陽性率や飲酒者の頻度が明らかになり、高頻度に見られる肝障害の多くはNAFLDである事が判明した。

87例のNASH起因肝癌の解析ではほとんどの症例が65-75歳(平均年齢72歳)の間にあり、男性例が54例と有意に男性が高頻度であった。C型やB型肝炎と異なりAFPはほとんど上昇せず、PIVKA IIの値も比較的低く、女性例では線維化進行例が圧倒的に多いものの、男性では1/3以上がF1, F2のような比較的軽度の線維化例から発癌していた。NASH肝癌の早期発見には、高齢NASH患者における定期的な画像検査が重要と思われた。

単純性脂肪肝(SS)とNASHの血液生化学的鑑別には種々の報告があるが、我々は血清フェリチン値(1点)、IRI値(1点)、IV型コラーゲン7s値(2点)をスコア化し(NAFIC score)、2点以上を示す場合はNASHの可能性がかなり高く、SSとNASHの鑑別(screening)に有用であった。

NAFLDの10-20%以上がNASHに進展すると言われているが、SSからNASHへの進展因子は明らかでない。我々は多数例のSS, NASHを対象に、GWSを用いたSNP解析を行い、22番染色体上にNASH発症・進展の感受性遺伝子を同定でき、それはPNPLA3

(adiponeurin)であることが明らかになった。

E. 結論

1) 5,583名の糖尿病患者の database が完成した。糖尿病患者の肝障害の実態が明らかになり、肝炎ウイルス起因や飲酒が原因の肝障害例は少なく、糖尿病患者に見られる肝障害の多くは NAFLD であることが判明した。

2) 背景肝組織が NASH である肝癌 87 例の解析から、NASH 肝癌では男女ともに平均年齢は 72 歳で、男性に多く、男女ともに AFP 高値例は少なく、男性では比較的軽度の線維化例が 1/3 以上を占めていた。

3) 単純性脂肪肝と NASH の鑑別に血清フェリチン、IRI、IV型コラーゲン 7s をスコア化した (NAFIC score) が有用で、NAFIC score 2 以上では NASH の可能性が高く、肝生検の適応と判断できる。

4) GWS を用いた SNP 解析で 22 番染色体上に NASH 発症・進展の感受性遺伝子を同定できた。PLPLA3 の SNP が NASH 発症のみならず、進展にも関与していることが判明した。

5) 個別研究から、NASH の病態形成には、鉄代謝、ミトコンドリアでの脂肪酸代謝など脂質代謝、NKT 細胞を中心とした免疫など多くの事が関与している事が判明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

平成 20 年度

論文発表

1) 岡上 武。特集「NASH/NAFLD の臨床および研究の進歩」NASH/NAFLD の診断—

血液検査、画像診断、病理。Medical Science Digest 34: 309-312, 2008

- 2) 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

平成 21 年度

1. 論文発表

- 1) Sumida Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Role of hepatic iron in non-alcoholic steatohepatitis. Hepatol Res 39: 212-222, 2009
- 2) 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
- 3) Sumida Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Role of hepatic iron in non-alcoholic steatohepatitis. Hepatol Res 39: 213-222, 2009
- 4) 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
- 5) 榎村敦詩、松本美加、水野雅之、島 俊英、朴 孝憲、岡上 武。わが国における疫学と背景 2, 糖尿病と NASH. 治療学 43:1051-1053, 2009

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) Takami Y, Uto H, Tamai T, sato Y, Moriuchi A, Funakawa K, Sakiyama T, Oketani M, Ido A, Nakajima T, Okanoue T, Tsubouchi H. The serum levels of manganese superoxide dismutase (MSOD) are elevated in patients with non-alcoholic steatohepatitis. 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2009 Nov 2; Boston, USA
- 3) 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
- 4) 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

平成 22 年度

1. 論文発表

- 1) Yasui K, Hashimoto E, Komorisono 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, Kamanaka M, Okanoue T. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol, in press
- 2) 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. 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
- 3) Okanoue T, Umemura A, Yasui K, Itoh Y. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. J Gastroenterol Hepatol 26(Suppl): 153-162, 2011
- 4) 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, Okanoue T. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol 46: 101-107, 2011
- 5) 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, 2010
- 6) 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* 45: 426-434, 2010
- 7) Tsuji K, Yasui K, Gen Y, Endo M, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taniwaki M, Tanaka S, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. *PEG10* is probable target for the amplification at 7q21 detected in hepatocellular carcinoma. *Cancer Genetics Cytogenetics* 198: 118-125, 2010
- 8) 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 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. *Hepatology Res* 40:901-910, 2010
- 9) 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-deficient diet-fed mice. *Lab Invest* 90:1169-1178, 2010
- 10) 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
- 11) 岡上 武。特集 NASH/NAFLD の Up to date。巻頭言。本邦における NASH/NAFLD の現状と課題。肝胆膵 60: 289-290, 2010
- 12) 角田圭雄、吉川敏一、岡上 武。iii.臨床メカニズムの解明。3. NASH 患者と酸化ストレス。特集 NASH. *The Lipid*. 21:82-89, 2010
- 13) 水野雅之、関 耕次郎、橋本宏明、榎村敦詩、松本美加、島 俊英、岡上 武。NAFLD/NASH 診療の医療連携パス。肝胆膵 61:829-836, 2010
- 14) 角田圭雄、吉川敏一、岡上 武。特集 NASH III。臨床的メカニズムの解明、3. NASH 患者の酸化ストレス。The Lipid 21: 270-277, 2010
- 15) 岡上 武、安居 幸一郎。NASH の長期予後と発癌。特集非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)。カレントセラピー 28: 28-30, 2010
- 16) 岡上 武、安居 幸一郎。NASH からの肝発癌とその予防。特集炎症性消化器疾患の治療と発癌予防。消化器の臨床 13:692-695, 2010
- 17) 岡上 武。C. NASH からの発癌機序。肝癌診療マニュアル、第 2 版。9-11. 日本肝臓学会編、医学書院、東京。9-11, 2010
- 18) 岡上 武。2. NASH (非アルコール性脂肪肝炎)・NAFLD (非アルコール性脂肪性

肝疾患)。肝・胆道系症候群 (第2報) I
肝臓編 (上)。別冊日本臨床、株式会社日
本臨床社、東京。171-175, 2010

2. 学会発表

- 1) Mitsuyoshi H, Yasui K, Endo M, Tsuji K, Minami M, Itoh Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Limited synthesis hepcidin against iron overload in nonalcoholic fatty liver disease. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov 3; Boston, USA
- 2) Yasui K, 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. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov 3; Boston, USA
- 3) Hashimoto H, Kojima T, Katoh T, Okanoue T. Long-term follow-up study of nonalcoholic fatty liver disease discovered by medical health check program. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov 3; Boston, USA
- 4) Umemura A, Seki K, Hashimoto H, Matsumoto M, Nakajima Y, Mori H, Mizuno M, Shima T, Park H, Okanoue T. Effect of visceral and subcutaneous fat volume on liver histology, and its relationship to adipocytokine in nonalcoholic fatty liver disease. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease

(AASLD). 2010 Nov 3; Boston, USA

- 5) Shima T, Uto H, Ueki K, Takamura T, Kohgo Y, Kawata S, Yasui K, Park H, Nakamura N, Nakatoh T, Tanaka N, Okanoue T. Liver injury and viral markers in 4,375 type 2 Diabetes mellitus patients in Japan. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov 3; Boston, USA
 - 6) 榎村敦詩、島 俊英、岡上 武。NAFLD252 症例における生活習慣病の合併率から見た NASH 進展への効果と治療薬の影響。パネルディスカッション；NASH/NAFLD の病因・病態と予後。第46回日本肝臓学会総会。2010 June 28 (27-28)；山形
 - 7) Okanoue T. Special remarks. Symposium 2: NASH-current insight in pathogenesis and clinical aspects. Part 2: Pathogenesis of NASH. The 2nd International Forum. 2010, April 24, Niigata, Japan
 - 8) 角田圭雄、金政和之、岡上 武。NASH 診断のための各種スコアリングシステムの比較—他施設共同 (Japan Study Group of NASH: JSG-NAFLD) による 619 例の検討から。パネルディスカッション；NASH/NAFLD の病因・病態と予後。第46回日本肝臓学会総会。2010 June 28 (27-28)；山形
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

表1 糖尿病5,583例の背景

	N=5,583	Male (3,189)	Female (2,394)	P
	M±SD	M±SD	M±SD	
Age (y)	62.8±12.8	61.7±12.7	64.2±12.9	<0.001
BMI (kg/m ²)	24.7±4.7	24.6±4.3	24.9±5.2	0.271
AST (IU/L)	27.0±18.1	27.5±18.7	26.4±17.2	0.001
ALT (IU/L)	29.2±26.4	31.5±28.8	26.0±22.3	<0.001
GGT (IU/L)	48.9±73.0	60.3±87.2	33.9±43.7	<0.001
Alb (g/dL)	4.2±0.4	4.2±0.5	4.1±0.4	<0.001
PLT (×10 ⁴ /μL)	21.2±6.1	20.7±6.0	21.9±6.1	<0.001
FPG (mg/dL)	153.6±61.6	157.1±63.9	148.9±58.0	<0.001
HbA1c (%)	7.2±1.7	7.2±1.7	7.2±1.6	0.796
HOMA-IR	2.6±2.5	2.5±2.5	2.6±2.4	0.755
TCcho (mg/dL)	194.9±39.3	191.4±39.5	199.6±38.5	<0.001
TG(mg/dL)	137.5±102.9	146.1±112.3	126.0±87.6	<0.001
HA (ng/mL)	74.1±95.0	59.6±76.9	91.9±110.9	<0.001
TypeIV collagen 7S (ng/dL)	4.9±2.0	4.8±2.0	4.9±1.9	0.326
Ferritin (ng/dL)	143.7±157.3	172.5±173.7	103.5±120.2	<0.001
UA (mg/dL)	5.4±1.5	5.7±1.4	4.9±1.4	<0.001

表 2. 糖尿病5,583例の背景

Characteristic	Total Objects	Male	Female	P
	Positive(%)	Positive(%)	Positive(%)	
HBsAg (+)	2.9%	3.0%	2.6%	0.359
Anti-HBc Ab(+)	29.8%	31.1%	28.1%	0.064
Anti-HCV Ab(+)	5.1%	5.1%	5.0%	0.885
Alcohol				
≥20g/day	19.0%	30.5%	3.6%	<0.001
≥60g/day	4.4%	7.0%	0.9%	<0.001
Hypertension	51.4%	50.1%	53.1%	0.033
Dyslipidemia	63.6%	60.6%	68.1%	<0.001
Dyslipidemia (intervention)	45.2%	39.6%	52.4%	<0.001
HCC	1.5%	1.9%	1.0%	

表3. 糖尿病患者の年代別肝機能異常率 (ALT \geq 31IU/L)

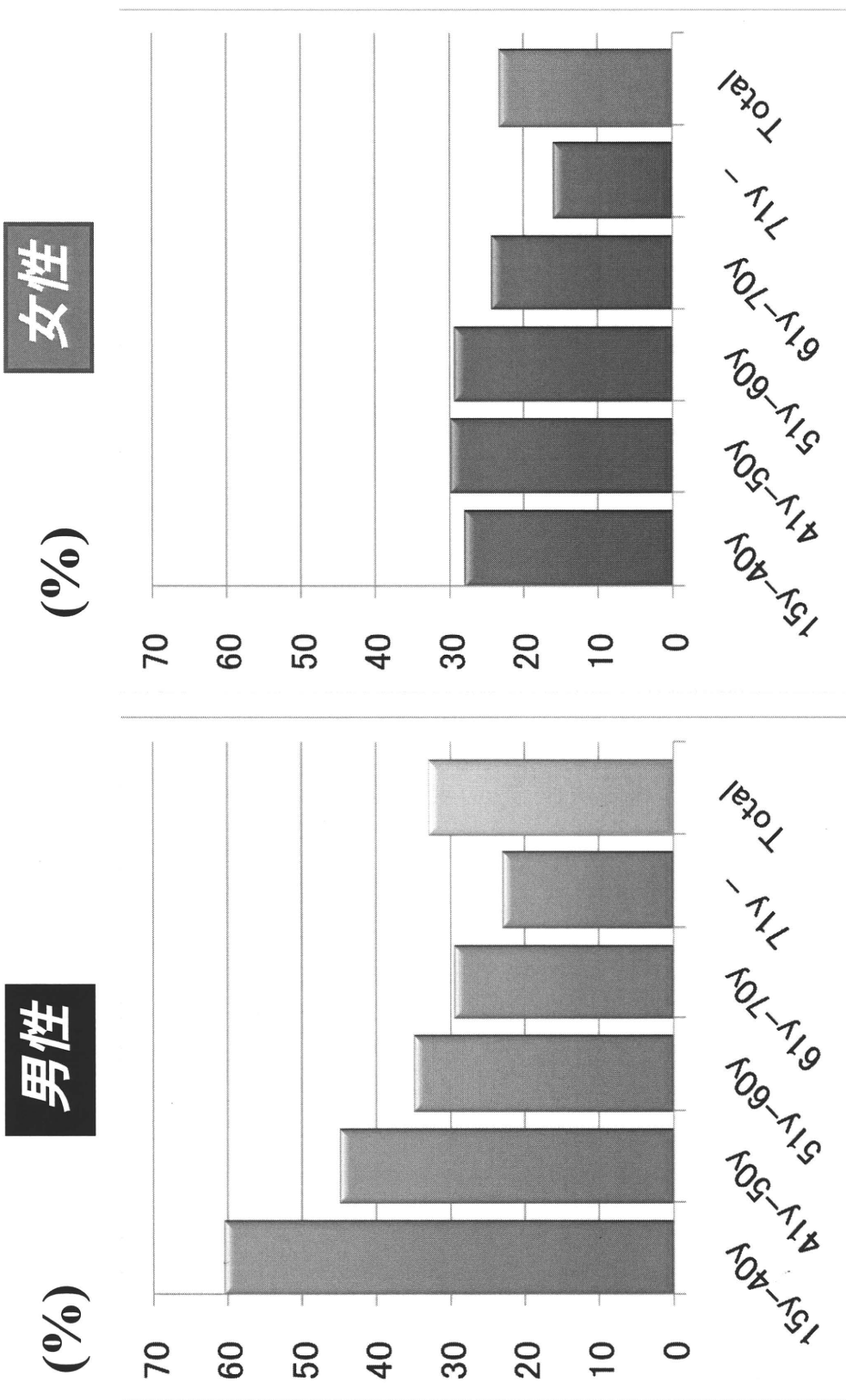


表4. 糖尿病患者の年代別血小板数15万以下の比率(PLT<15x10⁴/μl)

