

表5. 糖尿病患者の年代別HBs抗原陽性率

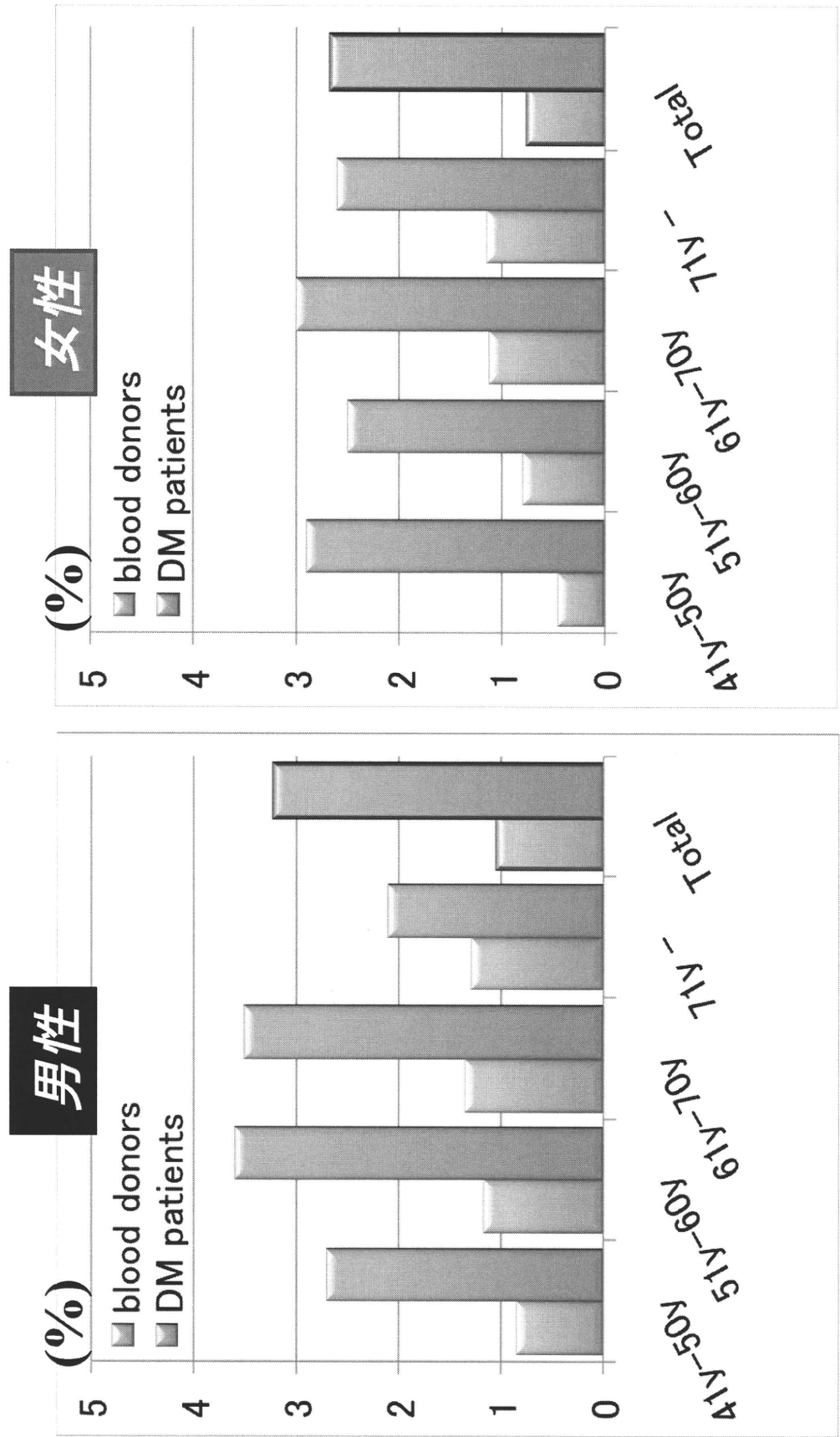


表6. 糖尿病患者の年代別HCV抗体陽性率

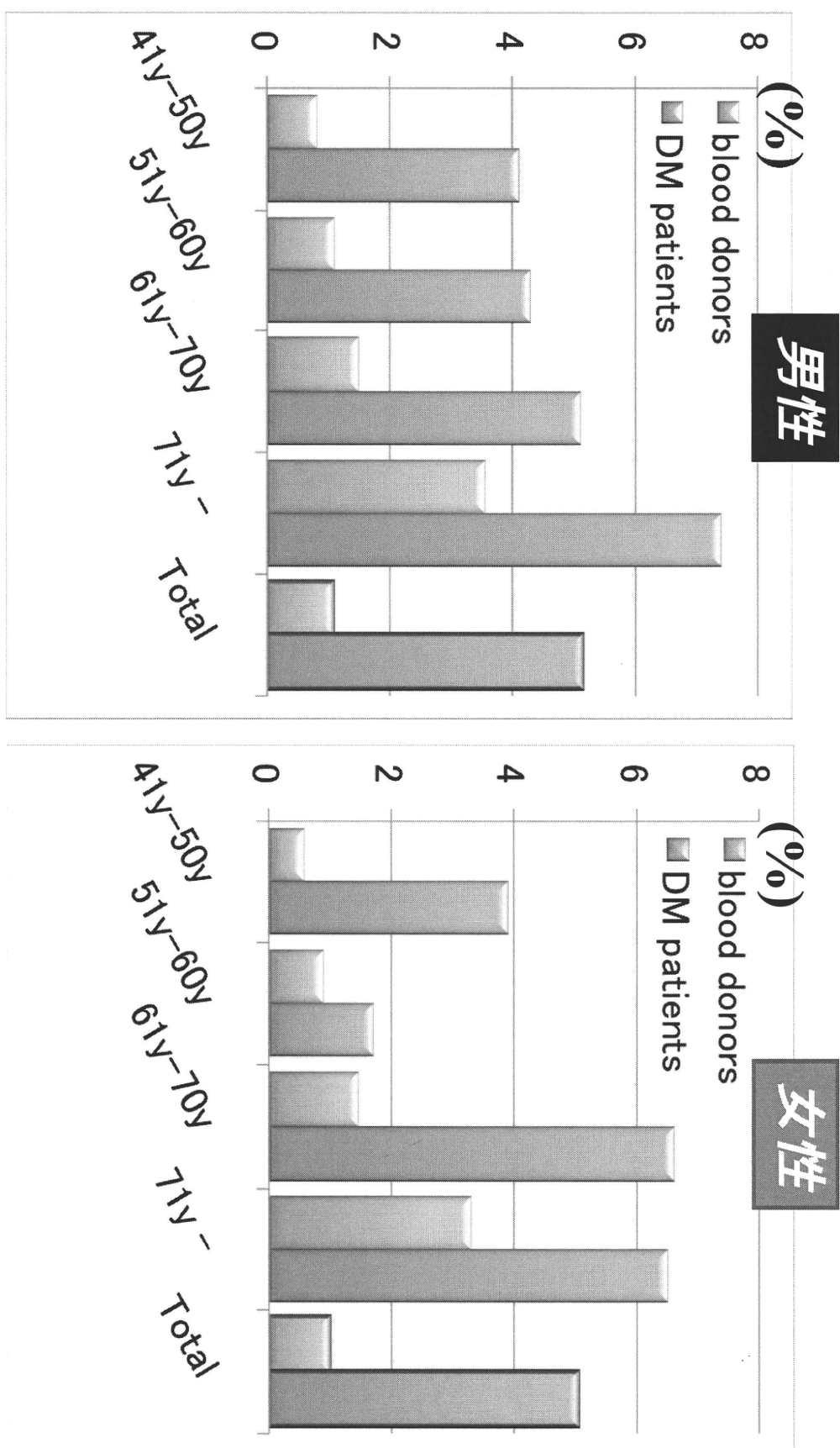


表7. 糖尿病患者における肝炎ウイルス非感染者と感染者の肝機能の比較

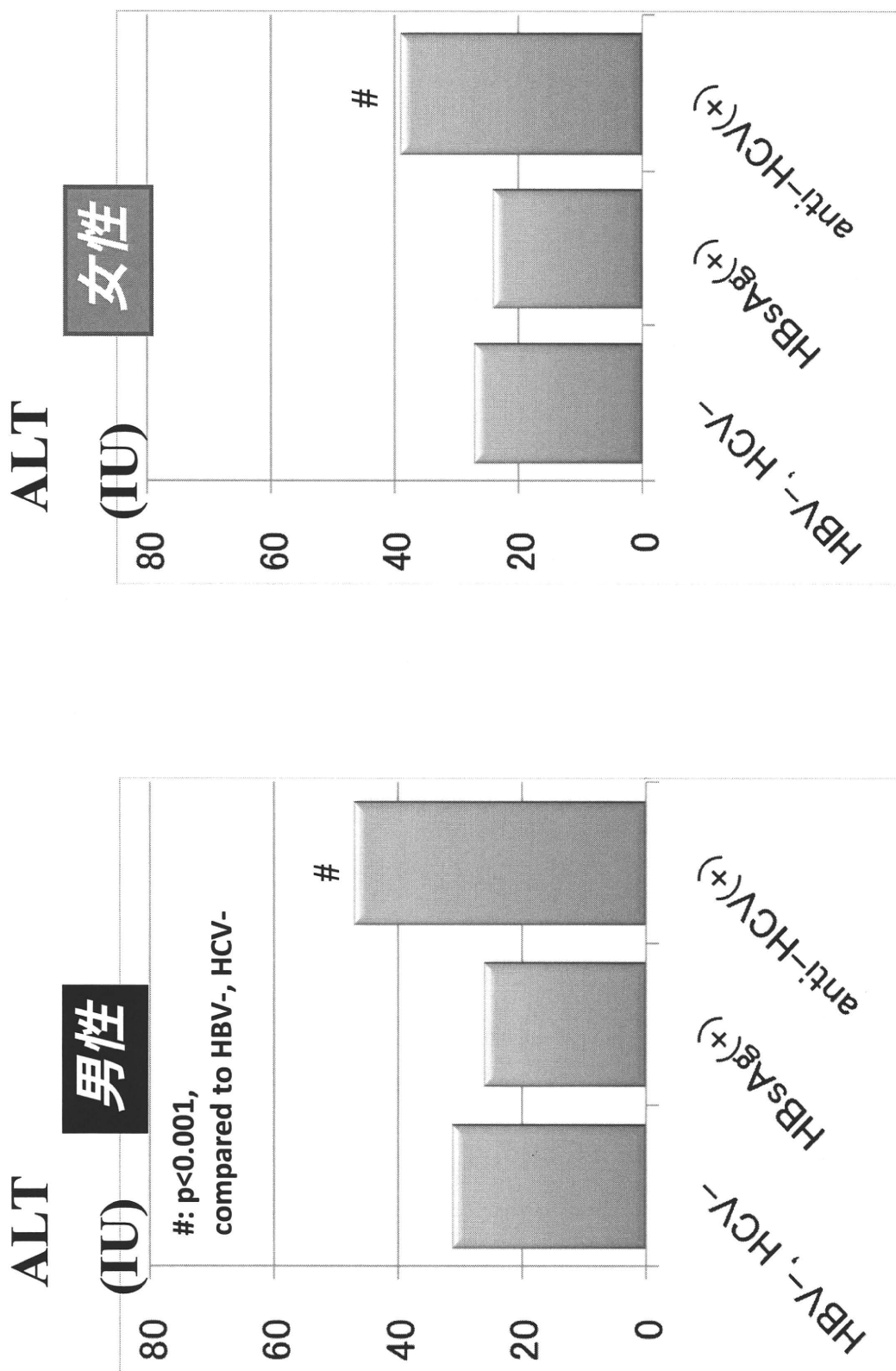


表8. 糖尿病患者における飲酒者と非飲酒者の肝機能の比較

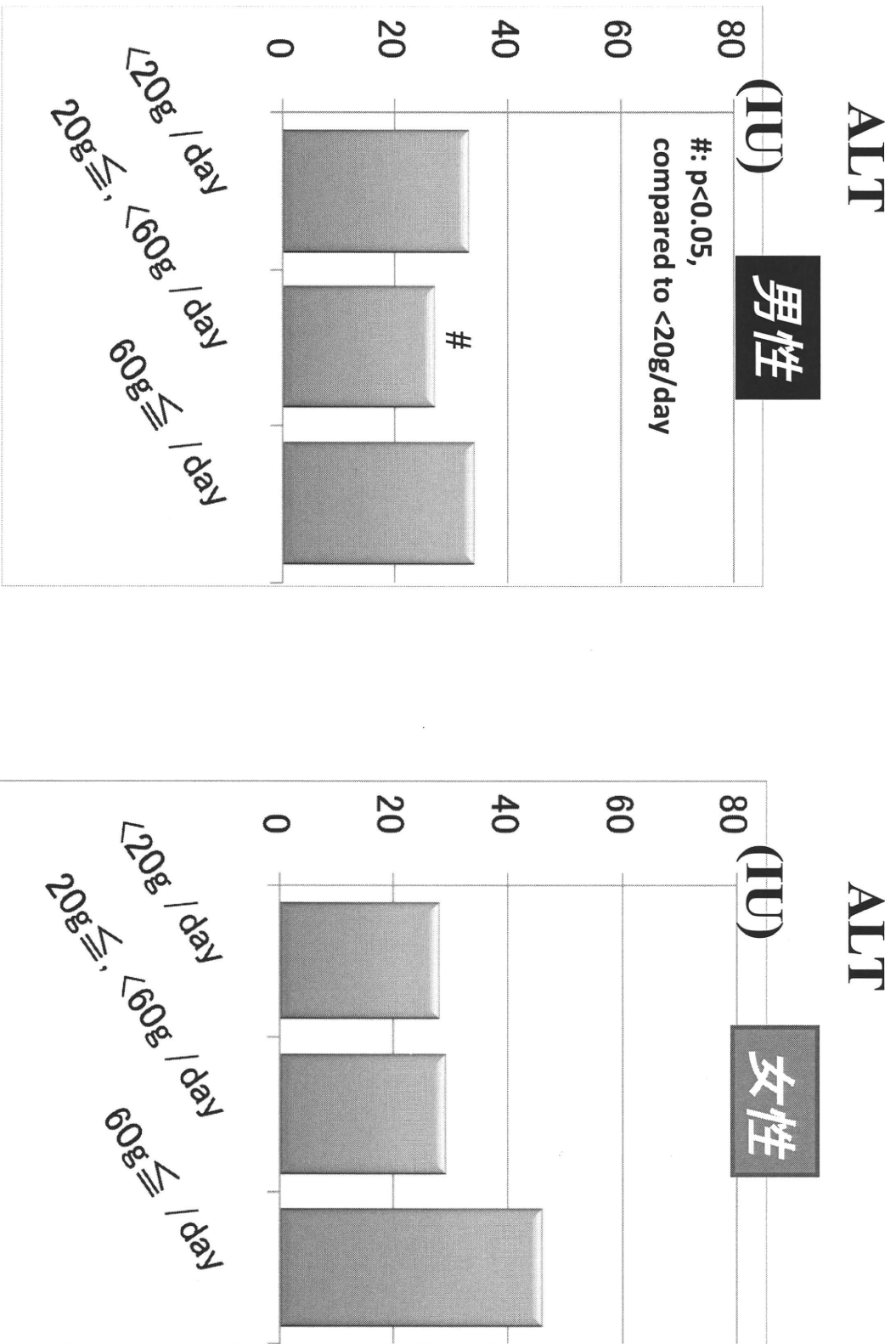


表9. NASH起因肝癌87例の背景

	Total (n = 87)	Male (n = 54)	Female (n = 33)	<i>P</i> ^a
Age (y)	72 (69-75)	72 (69-75)	72 (68-75)	0.52
BMI (kg/m ²)	26.0 (23.8-28.3)	26.0 (23.8-28.8)	26.2 (23.9-27.7)	0.54
Obesity	54 (62%)	35 (65%)	19 (58%)	0.50
Diabetes	51 (59%)	31 (57%)	20 (61%)	0.77
Dyslipidemia	24 (28%)	13 (24%)	11 (33%)	0.35
Hypertension	47 (54%)	22 (41%)	25 (76%)	0.001
Platelet count ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	13.9 (10.1-18.0)	14.5 (11.7-18.0)	10.9 (7.8-18.0)	0.05
AST (IU/L)	47 (30-59)	46 (27-60)	47 (35-58)	0.45
ALT (IU/L)	36 (26-55)	43 (26-69)	34 (26-42)	0.11
γ -GTP (IU/L)	75 (40-115)	68 (36-177)	75 (40-115)	0.90
Fasting glucose (mg/dL)	114 (99-145)	112 (99-144)	120 (97-152)	0.59
HbA1C (%)	6.1 (5.4-7.1)	5.9 (5.4-7.0)	6.3 (5.2-7.1)	0.78
Total cholesterol (mg/dL)	169 (147-202)	169 (147-202)	169 (147-202)	0.62
HDL cholesterol (mg/dL)	50 (41-60)	45 (41-58)	55 (50-73)	0.03
Triglyceride (mg/dL)	100 (76-138)	118 (80-147)	96 (74-116)	0.06
Ferritin (ng/dL)	197 (74-401)	273 (154-703)	98 (23-172)	0.005
Hyaluronic acid (ng/mL)	166 (67-241)	151 (69-244)	174 (61-332)	0.85
AFP (ng/mL)	7.1 (5.0-18.0)	6.0 (4.0-14.7)	10.8 (5.9-18.0)	0.02
DCP (mAU/mL)	66 (22-298)	48 (22-243)	81 (21-942)	0.42

表10. NASH起因肝癌87例の背景

	Total (n = 87)	Male (n = 54)	Female (n = 33)	<i>P</i> ^a
HCC tumor size (cm)	3.0 (2.0–4.0)	3.1 (2.2–4.5)	2.6 (1.9–4.0)	0.18
Numbers of HCC tumor				0.78
1	65 (75%)	39 (72%)	26 (79%)	
2 or 3	16 (18%)	11 (20%)	5 (15%)	
≥ 4	6 (7%)	4 (8%)	2 (6%)	
Background liver tissue				0.64
Steatosis grade ^b				
0: <5%	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	
1: 5-33%	60 (69%)	36 (67%)	24 (73%)	
2: 34-66%	19 (22%)	11 (20%)	8 (24%)	
3: >66%	7 (8%)	6 (11%)	1 (3%)	
Neuroinflammatory grade				0.22
1: mild	31 (35%)	22 (41%)	9 (27%)	
2: moderate	45 (52%)	26 (48%)	19 (58%)	
3: severe	11 (13%)	6 (11%)	5 (15%)	
Fibrosis stage				0.003
1	10 (11%)	10 (18%)	0 (0%)	
2	15 (17%)	10 (18%)	5 (13%)	
3	18 (21%)	13 (25%)	5 (15%)	
4	44 (51%)	21 (39%)	23 (70%)	

表11. NAFIC scoreの分布

**NAFIC score
(NASH, Ferritin, Insulin, type IV collagen 7S)**

Variables	Cutoff values	Score values
1. Ferritin (ng/mL) Female/ Male	$\geq 200/300$	1 point
2. Insulin (μ U/mL)	≥ 10	1 point
3. Type IV collagen 7S (ng/mL)	≥ 5.0	2 points

This score ranges from 0 to 4

表12. NAFLC scoreと他の鑑別法との有用性の比較

	N	AUROC for NASH	AUROC for Significant fibrosis (stage 2 to 4)	AUROC for Advanced fibrosis (stage 3 to 4)
NAFLC	619	0.791	0.802	0.832
HAIR	609	0.631	0.593	0.566
Palekar's score	563	0.733	0.799	0.835
Gholam's score	619	0.777	0.786	0.729
BAAT	604	0.647	0.585	0.526
BARD	604	0.627	0.688	0.734
NAFLD fibrosis score	588	0.685	0.817	0.853
N (Nippon) score	585	0.668	0.720	0.704
FIB4-index	608	0.742	0.848	0.871

表13. NAFLD 442例を用いたNAFIC scoreのvalidation study

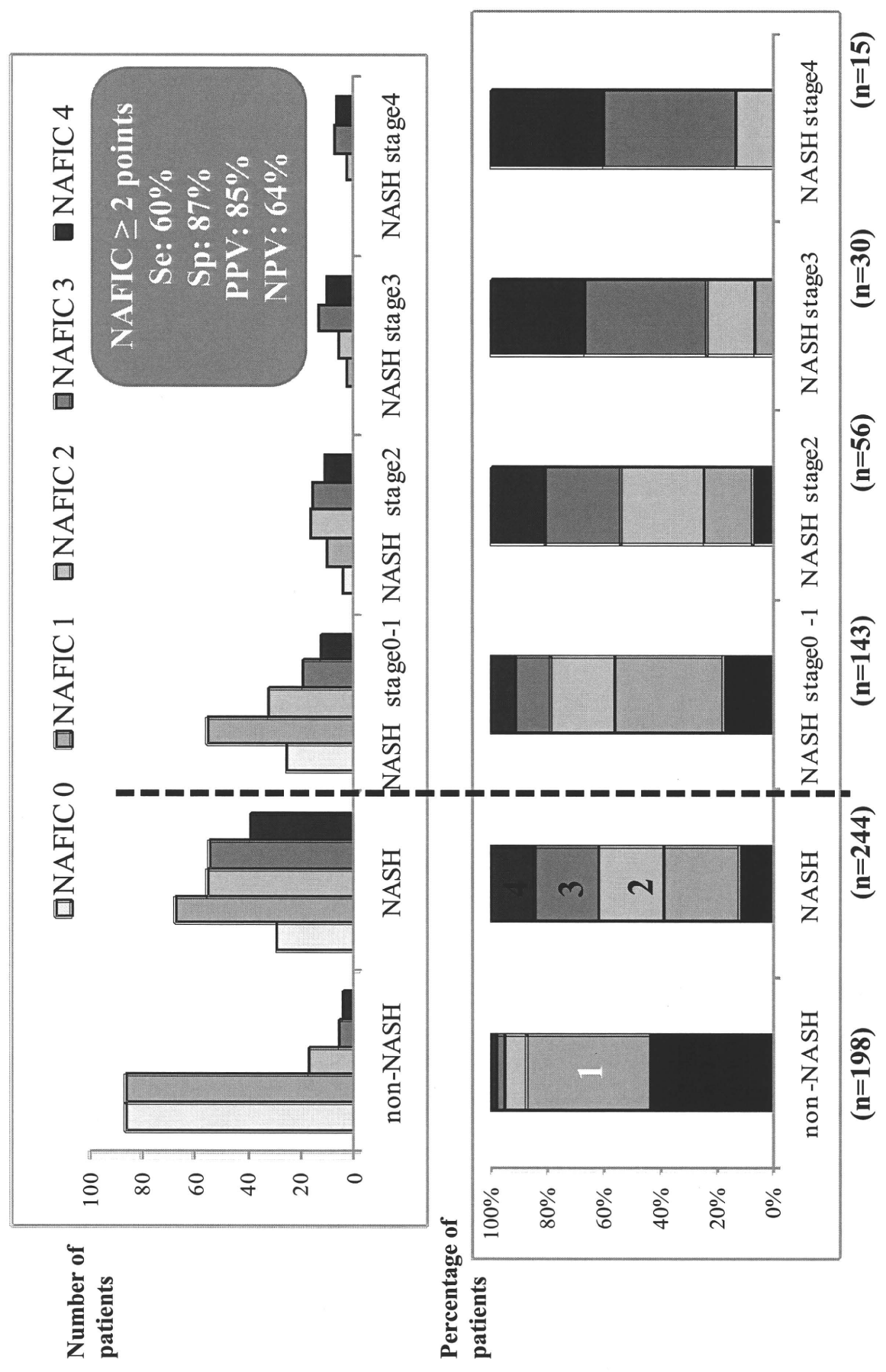


表14. GWASでの解析(Manhattan plot)
(398例のDNASHと2,766例のコントロールでの比較)

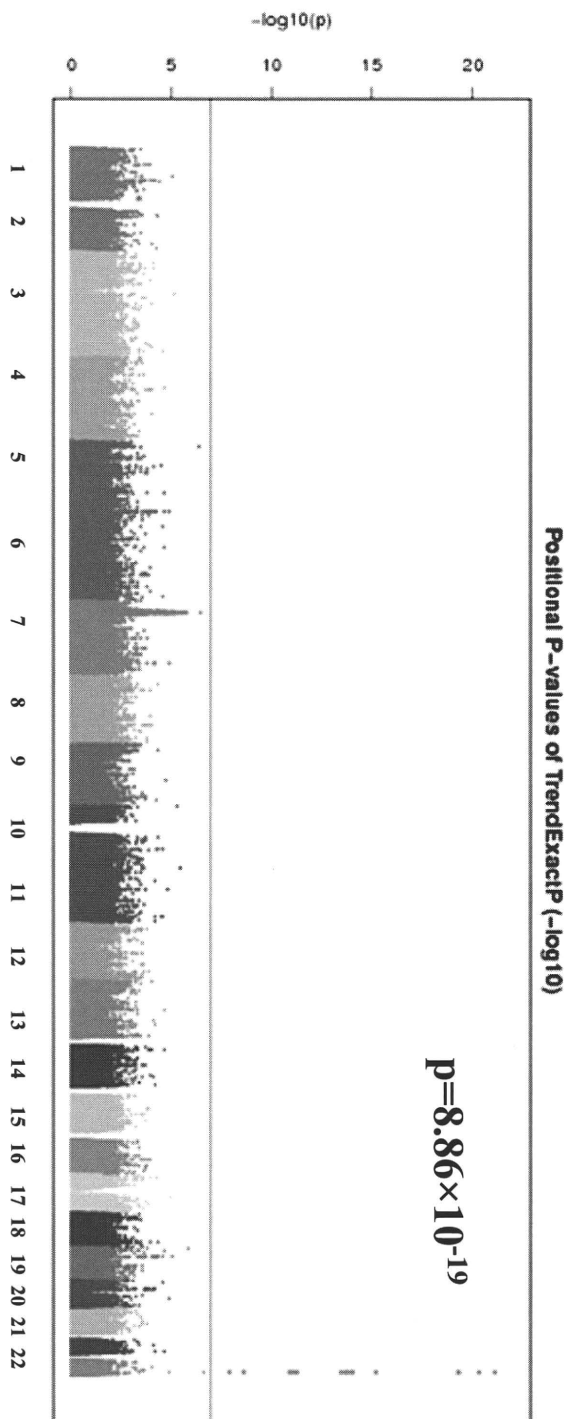
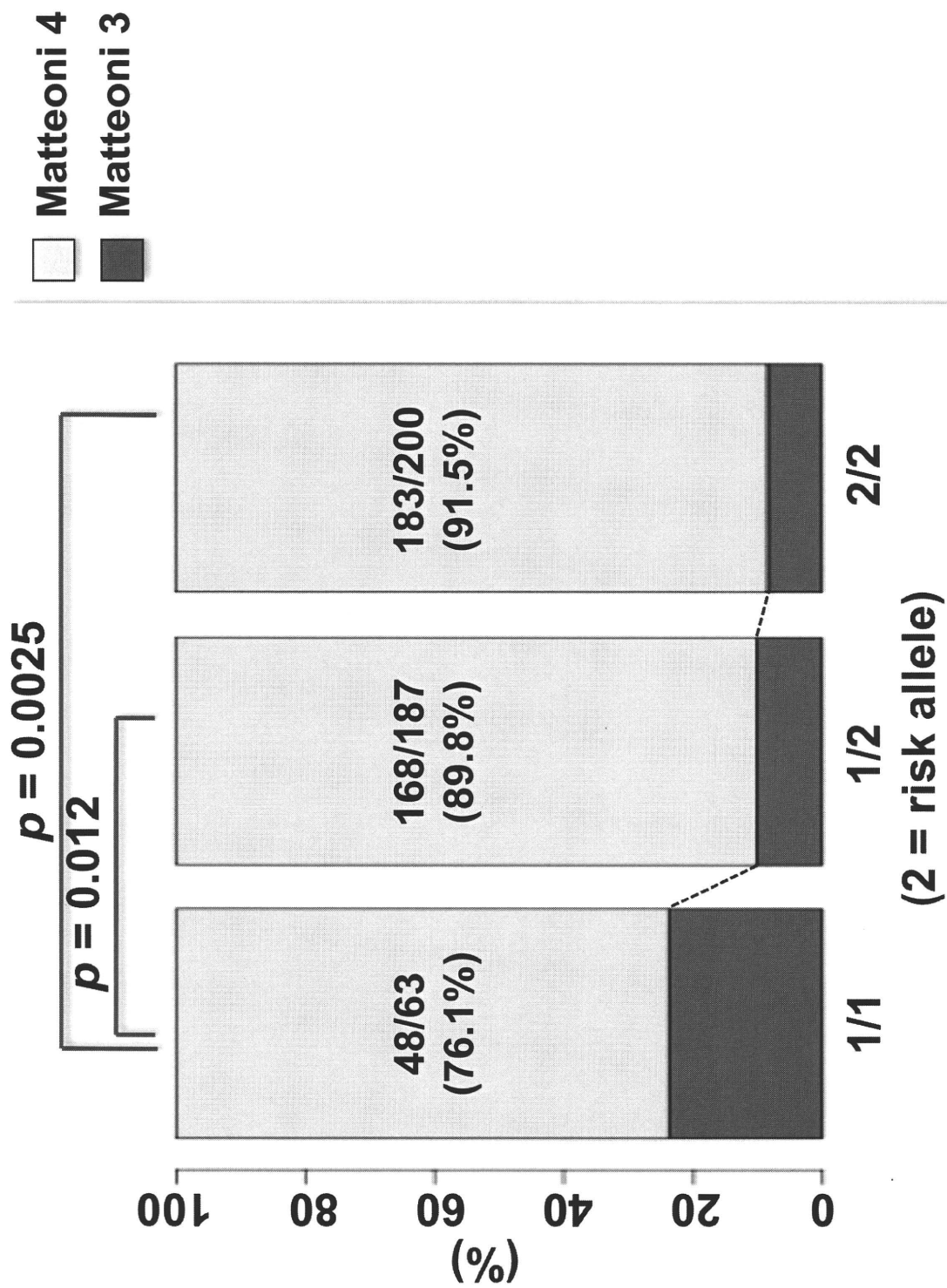


表15. NASHの病型別(Matteoni type 3, type 4)
PNPLA3 genotypesの分布



Ⅱ．分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
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
分担研究報告書

非アルコール性脂肪性肝疾患における鉄代謝異常に関する研究

分担研究：NAFLD鉄代謝異常の実態調査—血清NTBI測定系の確立—

個別研究：NAFLD病態におけるヘプシジン発現異常の実験的検討

研究分担者 高後 裕 旭川医科大学 教授

研究要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 症例の 30%~60% に鉄の肝内過剰蓄積が認められ、過剰鉄による酸化ストレスが病態の進展に寄与していると考えられるが、NAFLD の鉄代謝異常の実態は明らかではなく、その分子メカニズムも不明である。本研究において以下のことを行った。

(1) 分担研究課題：NAFLD 鉄代謝異常の実態調査

現在、NAFLD の生体内鉄過剰状態は血清フェリチン値またはトランスフェリン飽和度で評価している。一方、血清非トランスフェリン結合鉄 (non-transferrin-bound iron: NTBI) は毒性の強い鉄であるが、その測定系が確立していないため、実際の鉄毒性の評価が不十分であった。我々は本邦において測定が行われてこなかった血清 NTBI の定量システムを立ち上げ、パイロットスタディとして NAFLD 患者における血清 NTBI の測定を行った。

(2) 個別研究課題：NAFLD 病態におけるヘプシジン発現異常の実験的検討

C型肝炎、アルコール性肝障害における鉄過剰症においては主に肝細胞が賛成する鉄代謝調節因子：ヘプシジンの発現低下が起きていることが基礎研究で明らかにされつつある。一方、NAFLD の鉄過剰症に関してはいまだ不明な点が多い。NAFLD マウスモデルを用いて NAFLD における鉄代謝異常の原因として脂肪肝組織におけるヘプシジンの発現低下を証明し、さらにヘプシジン発現調節因子 Hemojuvelin (HJV) が cofactor となっている BMP-Smad シグナル系に関連して Bone morphogenic protein (BMP) family の発現低下が起きていることを見出した。

A. 研究目的

(1) 分担研究課題：NAFLD 鉄代謝異常の実態調査

鉄は生体にとって必須の金属栄養素であるが、過剰状態になると反応性

に富む不安定鉄が増え、活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) を産生することによって細胞毒性を呈する。主に内臓肥満を背景として肝細胞に中性脂肪が蓄積する NAFLD では鉄

も肝臓に沈着することが特徴である。現在、NAFLD の鉄過剰状態は血清フェリチンまたはトランスフェリン飽和度で評価され、その臨床的有用性が報告されている。しかし、実際に血清中の毒性の高い鉄は非トランスフェリン結合鉄 (NTBI) である。本邦においては鉄過剰症における血清 NTBI の検討はされておらず、欧米においても測定対象が遺伝性ヘモクロマトーシスや輸血依存性貧血のサラセミア等の高度鉄過剰症が対象になっている。NAFLD のような軽度から中等度の鉄過剰症に対する NTBI 検討の報告はない。本研究では NAFLD 患者における鉄毒性を安定的に測定するためのシステムを構築するとともに、NAFLD 鉄代謝異常の実態調査の一環として、新規に確立した測定系により、健常ボランティアと NAFLD 患者の血清 NTBI データを測定した。

(2) 個別研究課題：NAFLD 病態におけるヘプシジン発現変化の実験的検討

C 型肝炎、アルコール性肝障害の鉄過剰症においては主に肝細胞で産生される鉄代謝調節因子：ヘプシジンの発現低下が起きていることが基礎研究で証明されているが、NAFLD の鉄過剰症の病態は不明である。マウス NAFLD/NASH における鉄代謝恒常性破綻のメカニズムとして肥満、脂質代謝、インスリン抵抗性などの代謝系の変化がヘプシジンおよびその調節因子 BMP の発現に影響するという仮説を

たて、過食肥満、高脂肪飼料負荷マウスの NAFLD モデルを作成し検討した。

B. 研究方法

平成 20 年度

血清 NTBI 測定

【対象】

対象は旭川医科大学病院で診断された NAFLD 患者 37 名と健常ボランティアで血清 ALT 値が男性 30 IU/L 以下 (19 名)、女性 20 IU/L 以下 (14 名) をコントロールとした。なお NAFLD 患者および健常ボランティアには説明同意書の文書を用いて説明し、患者の自由意思で同意された方をエントリーしている。

【血清 NTBI 測定法】

non-metal high performance liquid chromatography (HPLC) system を用いて測定した。概要を以下に述べる。

- ① 血清にコバルト溶液を添加し、コバルトイオンで Apo-Tf をブロックする。
- ② NTA (Nitrilotriacetic acid) 溶液を添加し、Tf に結合していない不安定鉄 (NTBI) を捕捉する。
- ③ NTBI を捕捉した NTA を限外濾過で、Tf、フェリチンなどから分離する。
- ④ 分離した NTBI を NTA からさらに高親和性鉄キレート剤 CP-22 に置換する。
- ⑤ Metal free HPLC system で測定し、標準試料から作成した標準曲線から鉄イオン濃度を算出する。

【研究施設、研究環境の状況】

NTBI に関しては当講座の基礎臨床研究棟に non-metal HPLC を用いた定量システムを導入した。これまで本システムで問題となった低濃度領域の定量性に関してその問題点を明白にし、改善することで検出感度の向上、安定した測定システムを構築することができてきた。本システムによってこれまで検出が難しかった健常人血清 NTBI 値を信頼性の高いデータとして求めることが可能となった。

【生体試料の取り扱い】

末梢血は採血後 1 時間以内に血清分離を行い、適当量を分注し-30°C にて凍結保存した。

【倫理面への配慮】

対象患者および健常ボランティアには、当施設の主治医から直接説明同意書を用いて説明し、文書で同意を頂く。対象患者に関しては、日常の診療の一部として必ず施行している採血の際に合わせて本研究用の血液を採取させていただき、本研究のためだけに採血での苦痛や不利益が生じることがないように配慮する。また、患者を特定できる個人情報を破棄して記号化し、個人情報が流出しないように十分配慮する。健常ボランティアに関しても末梢血血算や各種生化、NTBI を測定するが、患者群と同様に個人情報は破棄した形をとり、個人情報の流出がないように配慮する。なお、

日常診療上必要な検査項目以外の本研究で測定する検査項目に関しては、研究者が全て負担し、患者側に費用がかかるとはならない。臨床研究の倫理指針に基づき、当施設の倫理委員会の承認を取得した。

平成 21-22 年度

NAFLD マウスモデルにおけるヘプシジン発現

【動物モデル】

NAFLD マウスモデルとして雄性のレプチン欠損マウス (ob/ob マウス)、コントロール群として野生型 C57/BL6 マウスを用いた。マウス用基本飼料で飼育後 6 週齢時に肝、十二指腸、回腸組織及び心臓採決による血清を採取した。また、別の NAFLD モデルとして、C57/BL6 マウス (12 週齢雄性) を高脂肪飼料 (脂肪カロリー比: 82.0%) で 16 週間飼育し作成した脂肪肝に対し、肝、小腸組織及び血液を採取した。

【検討項目・実験方法】

体重、肝重量、血液生化学検査、肝の組織学的所見、肝組織中鉄含量 (原子吸光スペクトロメトリー法)、肝組織におけるヘプシジンの mRNA を定量的 PCR 法で、血清中活性型ヘプシジン濃度を Liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC/ESI-MS/MS) 法で測定した。肝または腸管の鉄トランスポーターである Divalent metal transporter 1 (DMT1), Ferroportin 1 (FPN1) または

ヘプシジン発現調節因子である BMP6 mRNA を定量的 PCR 法で、小腸組織における BMP 6 蛋白発現を免疫蛍光染色法で検討した。

【倫理面への配慮】

本実験は国立大学法人旭川医科大学動物実験委員会の承認を受け、旭川医科大学における動物実験等の実施に関する規定および取り扱い細則に基づき、動物愛護の精神に則って行われた。

C. 研究結果

平成 20 年度

血清 NTBI 測定

NAFLD 症例の血清 ALT (中央値) は男性 49 IU/L、女性 64 IU/L で、健常ボランティアの男性 18 IU/L、女性 11.5 IU/L に比べて有意に上昇していた ($p < 0.0001$)。鉄代謝に関連して貯蔵鉄のマーカーである血清フェリチン (中央値) は NAFLD 症例の男性 316.3 ng/mL、女性 90.3 ng/mL で、健常者の男性 136 ng/mL、女性 15.3 ng/mL に比べて有意に上昇していた ($p = 0.001$)。NAFLD 症例では軽度から中等度の高トランスアミンアーゼ血症と軽度の鉄過剰症があることが確認された。

これらの対象に対して血清 NTBI を測定した。健常者が $0.20 \pm 0.14 \mu\text{M}$ 、NAFLD 症例が $0.27 \pm 0.24 \mu\text{M}$ 、男性が健常者 $0.22 \pm 0.15 \mu\text{M}$ 、NAFLD 症例 $0.31 \pm 0.26 \mu\text{M}$ 、女性が健常者 $0.18 \pm 0.12 \mu\text{M}$ 、NAFLD 症例 $0.22 \pm 0.22 \mu\text{M}$ であった。NAFLD 男性例では健常ボラ

ンティアの 75%パーセントイル以上 ($0.31 \mu\text{M}$) を示す症例が 47% 存在し、NTBI が高い傾向があった。

NAFLD 症例を鉄過剰のない群とトランスフェリン飽和度 50%以上または血清フェリチンが男性 300ng/mL 以上、女性 200ng/mL 以上である鉄過剰群に分けて検討した。鉄過剰のある NAFLD 群では健常ボランティア群と鉄過剰のない NAFLD 群に比べ有意に血清 NTBI が上昇していた (図 1)。

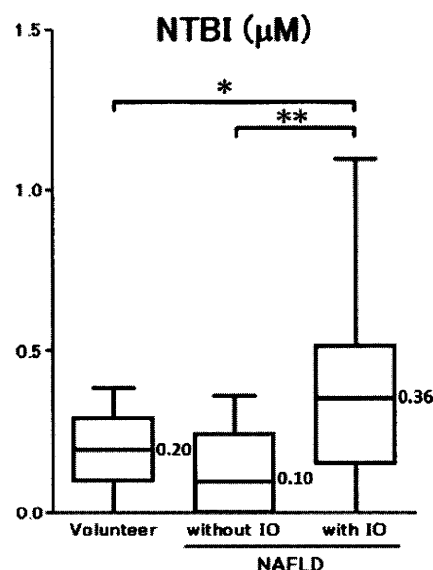


図 1 : NAFLD 症例における血清 NTBI 濃度
IO:Iron overload, *: $p = 0.05$, **: $p = 0.02$
(Mann Whitney)

平成 21-22 年度

NAFLD マウスモデルにおけるヘプシジン発現

レプチンが欠損し、遺伝的に過食・肥満の ob/ob マウス (O) は野生型マウス (W) に比べて有意に体重が増加し (W:24.3g, O:48.2g, $p < 0.001$)、肝重量が増大していた (W:1020mg,

0:2990mg, $p < 0.001$)。Hematoxylin-Eosin 染色での肝組織像では肝小葉全体に肝細胞への大滴性脂肪蓄積、風船様腫大が認められ、著明な脂肪肝の所見を呈していたが、炎症性細胞浸潤、肝線維化は認めなかった。Prussian blue 染色では肝組織に鉄沈着は認めないが、原子吸光スペクトロメトリー法による脂肪的の体積で補正した肝組織内鉄濃度は有意に上昇していた ($p < 0.05$) (図 2)。

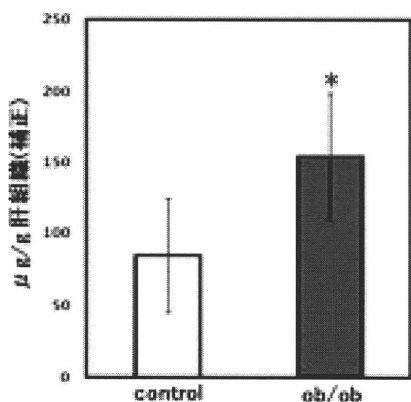


図 2 : ob/ob マウス脂肪肝の肝組織内鉄濃度
*: $p < 0.05$

食餌鉄吸収に関して腸管細胞における DMT1 と FPN1 の mRNA の発現について検討したが、ob/ob マウス十二指腸における DMT1 と FPN1 の mRNA の発現は、野生型マウスに比べ、いずれも差を認めなかった。一方、肝組織のヘプシジン mRNA および血清中活性型ヘプシジンペプチド濃度は有意に低下していた ($p = 0.01$) (図 3)。

さらにヘプシジンの発現調節系に関する検討として肝および小腸組織における BMP6 の発現を検討した。ob/ob マウス肝組織における BMP6

mRNA の発現は低下し、小腸の BMP6 mRNA の発現も有意に低下していた (図 4)。免疫蛍光染色では BMP6 の発現は陰窩部の腸管細胞に認められ、ob/ob マウスで発現が低下していた。

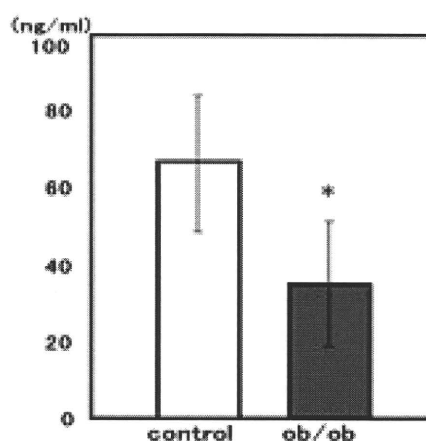


図 3 : ob/ob マウスの血清ヘプシジン濃度
*: $p < 0.05$

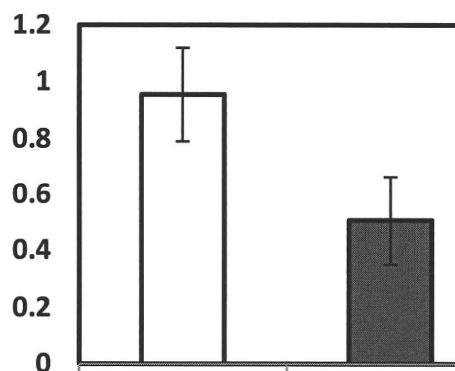


図 4 : ob/ob マウスの小腸 BMP6 発現

16 週間の高脂肪飼料負荷によって作成したマウス脂肪肝モデルでは、肝細胞に大滴性の脂肪蓄積がみられ、特に中心静脈周辺の Zone 3 の肝細胞内に顕著であった。肝内鉄濃度は上昇傾向であるのに、小腸の BMP6 mRNA の発現は低下し、肝のヘプシジン mRNA の発現は低下し ($p = 0.01$)、蛋白発現レベ

ルでも血清中活性型ヘプシジン濃度は低下していた ($p < 0.05$)。

D. 考察

(1) 血清 NTBI 測定

C 型慢性肝炎、アルコール性肝障と同様に NAFLD においても二次性の肝内鉄沈着が高頻度に認められ、肝細胞障害、肝線維化、肝発癌に寄与する可能性が指摘されている。

一般に貯蔵鉄のマーカーで用いられている血清フェリチンは有用なマーカーではあるが、肝細胞障害の強い場合に Apo-ferritin が血中に逸脱するため、実際の貯蔵鉄量と解離することがある。鉄は血中ではトランスフェリンに結合し毒性を示さないようにキレートされているが、鉄過剰状態に陥ると、血中にトランスフェリンに結合していない NTBI が出現する。よって NTBI 測定は臨床的に重要であるが、本邦において測定した報告はない。国外においても血清 NTBI 測定の検討はもっぱら遺伝性ヘモクロマトーシスや鎌状赤血球、サラセミアなどの輸血依存性の難治性貧血患者の長期大量輸血後の高度鉄過剰症に関して報告されている。それに対して NAFLD を含めた慢性肝疾患の鉄過剰の程度は軽度から中等度のものであり、その測定は検査系の感度の問題から不可能であった。今回我々が構築した測定系は NAFLD 患者だけでなく、健常者の血清 NTBI 濃度を測定することも可能であった。その結果、NAFLD 症例の中には細胞毒性の高い血清 NTBI の高値な群

が存在し、特に男性症例において高値症例が多く存在している可能性が示された。また、通常血清鉄マーカーであるトランスフェリン飽和度 50% 以上または血清フェリチンが男性 300ng/mL 以上、女性 200ng/mL 以上の鉄過剰を合併する症例とそうでない症例で層別解析すると鉄過剰合併群で有意に血清 NTBI が高値であった。よって、NAFLD の軽度から中等度の鉄過剰症においても鉄毒性が存在することが示された。

(2) NAFLD マウスモデルにおけるヘプシジン発現

肝で産生される鉄代謝調節因子ヘプシジンは腸管細胞、マクロファージの細胞膜上の FPN1 と結合し、その分解を促進している。アルコール負荷または C 型肝炎ウイルス蛋白がヘプシジンの発現を抑制して生体を鉄過剰にすることが示唆されている。一方、NAFLD においても鉄の過剰蓄積がしばしばみられ、フリーラジカルを産生し、肝細胞障害の一因となっているが、そのメカニズムは不明である。

今回、我々は過食・肥満マウスと高脂肪飼料負荷マウスの NAFLD モデルを用いて、ヘプシジンの発現動態を検討した。

ob/ob マウスおよび 16 週間の高脂肪飼料負荷マウスではヘプシジンの発現低下を mRNA および蛋白レベルの両方で認め、結果的に FPN1 の分解を調節して腸管からの食餌鉄吸収亢進、マクロファージからの鉄放出に作用

する可能性が示唆された。

ヘプシジンの発現調節は鉄感知機構系と炎症性サイトカイン系の大きく2つの経路より調節を受けている。鉄感知はトランスフェリン受容体2 (TfR2) を介したシグナルが既知であるが、そのメカニズムの詳細は不明である。また、最近、腸管細胞の産生する BMP が肝細胞における BMP-Smad 系シグナルを介してヘプシジン発現を調節することが報告され、新たな鉄感知機構として注目されている (S Arndt, Gastroenterology, 2010)。そこで今回の NAFLD モデルにおいて HJV が Cofactor である BMP-Smad シグナル系に対する BMP6 の発現に関して検討した。BMP6 は肝、小腸両臓器において発現しており、ob/ob マウス、高脂肪飼料誘導脂肪肝マウスの両モデルにおいて肝内の鉄濃度は上昇しているにもかかわらず、肝、小腸 BMP6 の発現は低下していた。特に小腸の BMP6 の発現レベルは肝臓より高いことから本モデルにおいても小腸の BMP6 発現変化がヘプシジン発現調節に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

(1) 血清 NTBI 測定

NAFLD 症例において血清 NTBI が高い群、つまり、全身的に鉄細胞毒性の強い群が存在し、特に男性で多い傾向があった。NAFLD において血清 NTBI は鉄毒性の評価に有用な血清マーカーと考えられた。

(2) NAFLD マウスモデルにおけるヘプシジン発現

動物モデルにおいて、過食・脂肪負荷が肝・小腸の BMP6 発現変化を介してヘプシジンの発現抑制し、腸管からの鉄吸収やマクロファージからの鉄放出を誘導している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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. 2010 (in press)
- 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, 2010 in press
- Hosoki T, Ikuta K, Shimonaka Y,

- Sasaki Y, Yasuno H, Sato K, Ohtake T, Sasaki K, Torimoto Y, Saito K, Kohgo Y ; Heterogeneous expressions of hepcidin isoforms in hepatoma-derived cells detected using simultaneous LC-MS/MS. *Proteomics - Clinical Applications*, 2009 Nov 16; 3(11):1256-1264
- Tsuchiya Y, Takahashi N, Yoshizaki T, Tanno S, Ohhira M, Motomura W, Tanno S, Takakusaki K, Kohgo Y, Okumura T ; A Jak2 inhibitor, AG490, reverses lipin-1 suppression by TNF-alpha in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 May 1;382(2):348-52.
 - Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J ; Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol*. 2008 Jul;88(1):7-15.
 - Kohgo Y, Ohtake T, Ikuta K, Suzuki Y, Torimoto Y, Kato J ; Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Mar;23 Suppl 1:S78-81.
 - 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 巻 Page110-115(2010.04)
 - 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* (0389-4991)60 巻 6 号 Page915-921(2010.06)
 - 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】 NASH/NAFLD の診断・治療 診断法 血液・生化学的検査. *臨床栄養*(0485-1412)116 巻 6 号 Page672-676(2010.05)
 - 大竹孝明 ; アルコールと金属代謝 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 62 アルコール性肝障害 2009年 : 50-59
 - 生田克哉, 佐々木勝則, 鳥本悦宏, 高後裕 ; 生体内不安定鉄と鉄毒性と鉄キレート療法. *血液フロンティア* 2009年2月号 19(2):31-39
2. 学会発表
- 1) 海外
- Falk Workshop. (2010.10.05-06, Freiburg, Germany) Alcohol-loading and obesity regulate the expression of transferrin receptor 1 and hepcidin in mice liver. Ohtake T, Ikuta K, Hasebe T, Nakajima S, Sawada K, Abe M, Hosoki T, Suzuki Y, Sasaki K, Torimoto Y, Kohgo Y.
 - The 61st Annual Meeting of The American Association for The Study of Liver Diseases. (2010.10.29-11.02, Boston, USA) Disturbance of hepatic and