

じ、肝組織中でのβ酸化関連酵素の誘導亢進およびApoB産生低下が認められた。一方、CD1d-KOではTAA誘発肝障害および肝線維化が著明に減弱しており、NKT細胞は肝線維化に対して促進的に作用していると考えられた。これらの背景にはNKT細胞が産生するTh2サイトカインが関与している可能性が示唆された。

D. 考察

脂肪性肝炎の発症および進展には、自然免疫細胞の一つであるNKT細胞が寄与する可能性が示唆されている。これまで、レプチン欠損により著明な肥満および脂肪肝を呈するob/obマウスでは、肝NKT細胞が枯渇しており、NKT細胞が産生するサイトカインの異常が認められることが報告されている。ob/obマウスで見られるこれらの現象にはレプチンが直接関与していることが示されているが、ヒトではレプチン欠損に伴う肥満やメタボリックシンドロームはまれであり、むしろレプチン抵抗性に伴う高レプチン血症が認められることの方が多いことなど、ヒトの病態とは異なる点も多い。そこで、私たちはヒトのメタボリックシンドロームに類似したアディポカイン発現異常を生じるKK-A^yマウスを用いて、脂肪性肝炎の病態解析を行ってきた。これまで、私たちはKK-A^yマウスにメチオニン・コリン欠乏食を負荷すると、より強い脂肪性肝炎を生じ、肝線維化も見られることや、本マウスでは脂肪性肝炎に伴って重度の肝再生不全が認められることなどを示してきた。最近、私たちはKK-A^yマウスの肝

NKT細胞が脂肪性肝炎の進行に先だって減少し、NKT細胞由来サイトカインの産生能も低下していることを明らかにした。興味深いことに、KK-A^yマウスにチアゾリジン系誘導体であるピオグリタゾン投与することによって、低アディポネクチン血症が回復するとともに肝NKT細胞分画が増加し、NKT細胞由来サイトカイン産生も回復することが判明した。従って、脂肪性肝炎におけるNKT細胞枯渇は、必ずしもレプチン依存性に見られる現象ではなく高レプチン血症でも生じ得ることおよび、むしろ低アディポネクチン血症が関与している可能性が示唆された。

以上の検討から、NKT細胞が脂肪性肝炎の病態と密接な関連があることが示唆されたが、脂肪性肝炎の進展、特に肝線維化の進行におけるNKT細胞の役割についてはこれまで殆ど明らかにされていない。そこで、本研究ではNKT細胞の分化・成熟に必須である分子であるCD1dの欠損により全身性にNKT細胞が欠失しているCD1d-KOマウスを用いてTAA肝障害・線維化モデルを作成し、肝の炎症および線維化におけるNKT細胞の役割について検証した。TAA投与により生じる肝細胞障害、壊死炎症所見がCD1d-KOマウスでは明らかに微弱であり、TAA継続投与時の致死率もKOマウスの方が有意に低いことから、CD1dおよびNKT細胞の反応がTAAによる肝毒性に深く寄与していることが明らかになった。実際、KOマウスではTAA単回投与後の肝組織でのNKT細胞由来サイトカイン(IL-4、IFN γ など)発現が極めて低

いのみならず、TNF α や IL-6 などの炎症性サイトカイン発現も抑制されており、このことは TAA により誘発される肝内免疫細胞賦活化に CD1d 分子および NKT 細胞が重要であることを示していると考えられる。CD1d は糖脂質抗原を提示し、NKT 細胞の不可変性 T 細胞受容体 (TCR) がこれを認識することにより活性化することから、TAA 投与で肝細胞内の酸化ストレス増大により生じた変性脂質や、腸内細菌由来の糖脂質抗原などがこのシステムで認識されることが、TAA 肝障害の増悪に関わっている可能性が示唆される。

一方、線維化の進展にも NKT 細胞が関与している可能性が十分に想定される。NKT 細胞が欠損した CD1d-KO マウスでは TAA による肝星細胞活性化および肝線維化が生じ難いことは、NKT 細胞が線維化進展メカニズムに対しても促進に寄与している可能性を示唆している。NKT 細胞が産生する IL-4 や IL-13 などのサイトカインは線維化反応に促進的に作用し得ることが知られている一方、NKT 細胞が産生する IFN γ はむしろ線維化に対しては抑制的に作用することから、これらのサイトカイン産生のタイミングおよびバランスにより巧妙に調節されている可能性が高い。上述の通り CD1d-KO では TAA による肝障害自体が抑制されていることから、本実験系で線維化進展が微弱であることは当然の帰結であり、NKT 細胞の線維化メカニズムに対する直接作用に関してはさらなる検討を要すると考えられた。

E. 結論

1. NASH を含む慢性肝疾患の病態進展メカニズムには肝再生不全を含む組織損傷修復機転の異常が関与していると考えられることから、再生不全に対する治療的アプローチの確立が今後の重要な課題の一つとして掲げられる。
2. 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。
3. 脂肪性肝炎における炎症および線維化の進展に、CD1d 分子および肝 NKT 細胞が関与していることが示唆された。従って、NKT 細胞を主軸とする肝自然免疫機構が NASH に対する新たな治療ターゲットになり得ると考えられた。

F. 研究発表

平成 20 年度

1. 論文発表

1. Watanabe S, Yaginuma R, Ikejima K, Miyazaki A. Liver diseases and metabolic syndrome. *J. Gastroenterol.*;43:509-518, 2008.
2. Uchiyama A, Kim JS, Kon K, Jaeschke H, Ikejima K, Watanabe S, Lemasters JJ. Translocation of Iron from Lysosomes into Mitochondria is

- a Key Event During Oxidative Stress-Induced Hepatocellular Injury. *Hepatology* 48(5):1644-54, 2008.
3. 池嶋健一, 柳沼礼子, 渡辺純夫. 特集 ウイルス性慢性肝炎: 診断と治療の進歩 トピックス IV. C型慢性肝炎の抗ウイルス療法 2. C型慢性肝炎の進展と治療抵抗性 2) 宿主側因子の関与. 日本内科学会雑誌 97(1):69-74, 2008.
 4. 池嶋健一, 青山友則, 渡辺純夫. 特集 肝疾患と糖代謝, 脂質代謝 VI. 糖代謝および脂質代謝異常と肝臓 4. 脂肪肝と肝切除. 肝胆膵 56(1):119-125, 2008.
 5. 内山明, 池嶋健一, 今一義, 渡辺純夫. 特集 II 鉄代謝と消化器疾患 酸化ストレスに伴う肝細胞障害における鉄イオンの細胞内動態と細胞死への影響. 消化器科 46(2):229-233, 2008.
 6. 池嶋健一, 渡辺純夫. 特集 肥満へのアプローチ 肥満症・メタボリックシンドロームの治療・管理 (合併症の診断と治療) 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH). 治療 90(5):1727-1732.
 7. 今一義, 池嶋健一, 渡辺純夫. 特集 NASH/NAFLD の臨床および研究の進歩 NASH/NAFLD の成因と病態. *Medical Science Digest* 36(7):27-30, 2008.
 8. 柳沼礼子, 池嶋健一, 渡辺純夫. 第42回日本成人病(生活習慣病)学会:「教育講演」より 脂肪肝から肝臓へ—NASHの病態を考える. 成人病と生活習慣病 38(5):539-545, 2008.
 9. 高島基樹, 池嶋健一, 渡辺純夫. 連載 第18回 No.35 シグナル伝達を理解するために必要な知識 E カドヘリンによるシグナル伝達. 分子消化器病 5(2):68-71, 2008.
 10. 柳沼礼子, 池嶋健一, 渡辺純夫. 特集 C型肝炎のすべて2009 合併症を有する患者のHCV治療 肝脂肪化合併HCVとInterferon治療. 肝胆膵 57(5), 949-957, 2008.
 11. 渡辺純夫, 鈴木聡子, 池嶋健一. 1. ペグインターフェロン・リビリン併用療法の治療成績. *Progress in Medicine* 28(11):2625-2629, 2008.
 12. 北村庸雄, 鄭冬梅, 池嶋健一, 榎本信行, 山科俊平, 今一義, 鈴木聡子, 竹井謙之, 佐藤信紘, 渡辺純夫. 特集 肝病態生理研究のあゆみ 11. Sphingosine 1-phosphate (S1P) の肝類洞内皮細胞に及ぼす影響. 薬理と治療 (JPT) 36 suppl : S155-S157, 2008.
 13. 内山明, 池嶋健一, 今一義, 渡辺純夫. 特集 肝病態生理研究のあゆみ 12. 酸化ストレスに伴う肝細胞障害における鉄イオンの細胞内動態と細胞死への影響. 薬理と治療 (JPT) 36 suppl : S159-S164, 2008.
 14. 青山友則, 池嶋健一, 今一義, 山形寿文, 柳沼礼子, 山科俊平, 渡辺純夫. 特集 肝病態生理研究のあゆみ 19. KK-Ayマウスにおける肝再生不全—Pioglitazoneによる改善効果の検討—. 薬理と治療 (JPT) 36 suppl : S197-S199, 2008.
 15. 柳沼礼子, 池嶋健一, 福原京子, 青山友則, 今一義, 水井智和, 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 27. NAFLD患者に対する低用量ピオグリタゾン投与の有用性について. 薬理と治療 (JPT) 36 suppl : S239-S241, 2008.

2. 学会発表

1. Ikejima K, Arai K, Kon K, Aoyama T, Okumura K, Yaginuma R, Yamashina S, Watanabe S. C-reactive protein attenuates experimental hepatic fibrosis through inhibition of hepatic stellate cells transactivation. Poster Session, The 43rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 23-27, 2008, Milan, Italy.
2. Kon K, Ikejima K, Aoyama T, Arai K, Yamashina S, Watanabe S. Acetaminophen induces severe liver injury caused by increased susceptibility to oxidative stress in obese KK-A^y mice. Poster Session, The 43rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 23-27, 2008, Milan, Italy.
3. Ikejima K, Takeda K, Kojima Y, Aoyama T, Okumura K, Yamashina S, Okumura K, Watanabe S. TRAIL Receptor DR5-mediated apoptosis signals induce sclerosing cholangiopathy in mice. AASLD Research Forum, Digestive Disease Week, May 18, 2008, San Diego, USA.
4. Yamagata H, Ikejima K, Takeda K, Aoyama T, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Altered expression and function of hepatic NKT cells in obese and diabetic KK-A^y mice. Parallel Session, The Liver Meeting 2008 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), Nov. 2, 2008, San Francisco.
5. Aoyama T, Ikejima K, Kon K, Okumura K, Arai K, Yamagata H, Yamashina S, Watanabe S. Pioglitazone minimizes regeneration failure following partial hepatectomy in obese KK-A^y mice. Poster Session, The Liver Meeting 2008 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), Nov. 2, 2008, San Francisco.
6. Kon K, Ikejima K, Aoyama T, Yamagata H, Arai K, Yamashina S, Watanabe S. Involvement of iron in trans-fatty acid-induced accumulation and oxidative stress in mouse hepatocytes. Poster Session, The Liver Meeting 2008 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), Nov. 2, 2008, San Francisco.
7. 池嶋健一, 柳沼礼子, 渡辺純夫. NAFLD に対する低用量ピオグリタゾン投与の有用性. シンポジウム 8, 第 94 回日本消化器病学会総会, 2008 年 5 月 8 日, 福岡.
8. 池嶋健一, 竹田和由, 渡辺純夫. 硬化性胆管病変形成における

- TRAIL系免疫機構の役割: TRAILおよびDR5遺伝子欠損マウスを用いた検討. ワークショップ10, 第94回日本消化器病学会総会, 2008年5月9日, 福岡.
9. 高島基樹, 池嶋健一, 塚田重城, 今一義, 金野朗, 山科俊平, 鈴木聡子, 渡辺純夫. 癌抑制蛋白PTENの肝星細胞活性化に対する抑制効果. ワークショップ8, 第44回肝臓学会総会, 2008年6月6日, 松山.
 10. 鈴木聡子, 池嶋健一, 高島基樹, 水井智和, 山形寿文, 青山友則, 内山明, 柳沼礼子, 今一義, 金野朗, 山科俊平, 松本俊治, 渡辺純夫. ジェノタイプ1b型高ウイルス量のC型慢性肝炎におけるpeg-interferon/ribavirin併用療法の宿主側難治性要因: 肝脂肪化との関連について. 口演, 第44回肝臓学会総会, 2008年6月6日, 松山.
 11. 青山友則, 池嶋健一, 今一義, 山形寿文, 柳沼礼子, 山科俊平, 渡辺純夫. 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の検討. 第44回肝臓学会総会, 2008年6月6日, 松山.
 12. 池嶋健一, 今一義, 青山友則, 山形寿文, 柳沼礼子, 山科俊平, 鈴木聡子, 渡辺純夫. C reactive protein (CRP)の肝星細胞活性化抑制を介した抗肝線維化作用. 口演, 第44回肝臓学会総会, 2008年6月6日, 松山.
 13. 今一義, 池嶋健一, 青山友則, 山形寿文, 内山明, 柳沼礼子, 山科俊平, 渡辺純夫. 肝細胞の脂肪沈着とネクロシスに対するトランス脂肪酸の影響. ポスター, 第44回肝臓学会総会, 2008年6月6日, 松山.
 14. 柳沼礼子, 池嶋健一, 福原京子, 青山友則, 今一義, 水井智和, 山科俊平, 鈴木聡子, 渡辺純夫. NAFLD治療におけるピオグリタゾン投与用量の検討: 低用量投与の有用性について. ポスター, 第44回肝臓学会総会, 2008年6月6日, 松山.
 15. 青山友則, 池嶋健一, 渡辺純夫. KKA γ マウスの肝再生不全に対するpioglitazoneの改善作用とそのメカニズム. ワークショップ1, 第50回日本消化器病学会大会 (JDDW2008), 2008年10月1日, 東京.
 16. 今一義, 池嶋健一, 渡辺純夫. メタボリックシンドロームにおける肝内参加ストレス応答性更新とそのメカニズム. パネルディスカッション2, 日本肝臓学会東部会, 2008年12月4日, 東京.
 17. 池嶋健一, 柳沼礼子, 渡辺純夫. C型慢性肝炎における肝脂肪化およびアディポカイン発現とペグインターフェロン・リバビリン併用療法奏効性. シンポジウム2, 日本肝臓学会東部会, 2008年12月4日, 東京.

平成 21 年度

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(5):1636-44, 2009.
2. 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(8):847-55, 2009.
3. 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(17-18):617-24, 2009.
4. 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]
5. 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(4):365-370, 2009.
6. 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(6) : 801-807, 2009.
7. 池嶋健一, 渡辺純夫. 特集 NASH NASH の治療 2 薬物療法. *治療学* 43(10) : 69-74, 2009.
8. 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.
9. 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し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.
10. 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.
11. 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 13. 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.
12. 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(13) : 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.
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.
 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.
 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. 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, 2008, Boston, USA.
 7. 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.
 8. 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.
9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
- 平成22年度
1. 論文発表
1. 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* 45(2): 195-203, 2010. PMID: 19760134
2. Kon K, Ikejima K, Okumura K, Arai K, Aoyama T, Watanabe S. Diabetic KK-A^y mice are highly susceptible to oxidative hepatocellular damage induced by acetaminophen. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 299: G329-337, 2010. PMID: 20539006
3. Ishikawa S, Ikejima K, Yamagata H, Aoyama T, Kon K, Arai K, Takeda K, Watanabe S. CD1d-restricted natural killer T cells contribute to hepatic inflammation and fibrogenesis in mice. *J Hepatol* 2010 Nov 5. [Epub ahead of print] PMID: 21145835
4. Wang X, Ikejima K, Kon K, Arai K, Aoyama T, Okumura K, Abe W, Sato N, Watanabe S. Ursolic acid ameliorates hepatic fibrosis in the rat by specific induction of apoptosis in hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2010 Dec 16 [Epub ahead of print]. PMID:

21168456

5. 池嶋健一, 福原京子, 渡辺純夫. 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(6) : 665-670, 2010.
 6. 池嶋健一, 宮地隆史, 渡辺純夫. 特集 NASH II. 基礎的メカニズムの解明 1. NASH モデル The Lipid 21(3): 38-45, 2010.
 7. 今一義, 池嶋健一, 渡辺純夫. 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 インスリン抵抗性改善薬. Current Therapy 28 (12) : 37-42, 2010.
2. 学会発表
1. Ikejima K, Yamagata H, Ishikawa S, Arai K, Aoyama T, Kon K, Takeda K, Watanabe S. CD1d-restricted natural killer T cells modulate susceptibility to dietary-induced steatohepatitis in mice. Poster Session, The 45th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 16, 2010, Vienna, Austria.
 2. Saito H, Kon K, Ishikawa S, Hosoya S, Arai K, Takashima M, Yamashina S, Ikejima K, Watanabe S. High-carbohydrate diet containing trans-fatty acid induces severe steatohepatitis via the enhancement of endoplasmic reticulum stress in KK-A^y mice. Poster Session, The 45th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 16, 2010, Vienna, Austria.
 3. Hosoya S, Ikejima K, Aoyama T, Ishikawa S, Yamagata H, Kon K, Takeda K, Watanabe S. Contribution of NK and NKT cells in hepatic regeneration after partial hepatectomy in mice. Poster Session, The 45th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 17, 2010, Vienna, Austria.
 4. Ishikawa S, Ikejima K, Yamagata H, Aoyama T, Kon K, Arai K, Takeda K, Watanabe S. CD1d-restricted natural killer T cells contribute to thioacetamide-induced hepatic inflammation and fibrogenesis in mice. Parallel Session 11: Chronic liver injury and fibrosis, The 45th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 17, 2010, Vienna, Austria.
 5. Ikejima K, Piao N, Yamagata H, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Ursolic acid ameliorates dietary steatohepatitis in obese diabetic KK-A^y mice. AASLD Poster Session, Digestive Disease Week (DDW), May 2, 2010, New Orleans, LA, USA.
 6. Igusa Y, Yamashina S, Izumi K, Fukada H, Mikirai A, Inami Y, Kon K, Ikejima K, Watanabe S. Loss of autophagy enhances acetaminophen-induced liver injury. AASLD Poster Session, Digestive Disease Week (DDW), May 2, 2010, New Orleans, LA, USA.

7. Ikejima K, Ishikawa S, Yamagata H, Aoyama T, Kon K, Arai K, Takeda K, Watanabe S. Contribution of CD1d-restricted natural killer T cells to xenobiotics-induced hepatic inflammation and fibrogenesis in mice. Session II. Steatohepatitis-II (Oral presentation), 15th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid, August 29, 2010, Pasadena, CA, USA.
8. Yamagata H, Ikejima K, Ishikawa S, Aoyama T, Kon K, Arai K, Takeda K, Watanabe S. Impaired hepatic innate responses involving NKT cells in obese diabetic KK-A^y mice. Poster Session I Steatohepatitis-NASH, 15th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid, August 29-30, 2010, Pasadena, CA, USA.
9. Ikejima K, Piao N, Kon K, Aoyama T, Yamashina S, Takei Y, Sato N, Watanabe S. Synthetic triglyceride containing an arachidonic acid branch (8A8) minimizes endotoxin-induced liver injury. Poster Session, 2010 International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA) World Congress, September 13-16, 2010, Paris, France.
10. Yamashina S, Inami Y, Ikejima K, Watanabe S. Hepatic steatosis suppresses autophagic proteolysis. Poster Session, 2010 International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA) World Congress, September 13-16, 2010, Paris, France.
11. Ikejima K, Yamagata H, Arai K, Ishikawa S, Hosoya S, Kon K, Yamashina S, Takeda K, Watanabe S. Depletion of natural killer T cells increases the susceptibility to dietary-induced steatohepatitis in mice. Poster Session, The Liver Meeting 2010 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), November 1, 2010, Boston, MA, USA.
12. Kon K, Ikejima K, Saito H, Ishikawa S, Hosoya S, Arai K, Okumura K, Yamashina S, Watanabe S. Trans-fatty acid induces apoptosis of hepatocytes by enhancement of oxidative stress in steatotic liver of KK-A^y mice. Poster Session, The Liver Meeting 2010 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), November 1, 2010, Boston, MA, USA.
13. Hosoya S, Ikejima K, Aoyama T, Ishikawa S, Yamagata H, Kon K, Yamashina S, Takeda K, Watanabe S. Hepatic NKT and NK cells regulate liver regeneration after partial hepatectomy in mice. Poster Session, The Liver Meeting 2010 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), November 3, 2010, Boston, MA, USA.
14. Fukada H, Yamashina S, Izumi K, Inami Y, Kon K, Ikejima K, Watanabe S.

- S. Loss of autophagy enhances the sensitization of Kupffer cells to endotoxin. Poster Session, The Liver Meeting 2010 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), November 3, 2010, Boston, MA, USA.
15. Ikejima K, Yamagata H, Hosoya S, Ishikawa S, Aoyama T, Kon K, Yamashina S, Suzuki S, Watanabe S. Innate immunity and NAFLD/NASH. Session 4: Immunity and cytokine responses in NASH. The 9th Japan Society of Hepatology (JSH) Single Topic Conference NASH-2010, November 18, 2010, Tokyo, Japan.
 16. 池嶋健一, 山形寿文, 渡辺純夫. 肝NKT細胞とCD1d分子による脂肪性肝炎の発症制御メカニズムの解析. ワークショップ3: NASH/NAFLD 発症のメカニズム. 第96回日本消化器病学会総会, 2010年4月22日, 新潟.
 17. 石川幸子, 池嶋健一, 山形寿文, 青山友則, 今一義, 渡辺純夫. チオアセタミド誘発性肝障害におけるCD1d拘束性NKT細胞の役割. 一般演題(口演), 第46回日本肝臓学会総会, 2010年5月27日, 山形.
 18. 池嶋健一, 山形寿文, 渡辺純夫. 脂肪性肝炎発症における肝NKT細胞とCD1d分子の関与. 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年5月28日, 山形.
 19. 今一義, 池嶋健一, 細谷聡子, 斉藤紘昭, 石川幸子, 柳沼礼子, 山科俊平, 渡辺純夫. 脂肪性肝炎の病態形成におけるトランス脂肪酸の影響と酸化ストレスの役割. ワークショップ7, 肝病態形成における酸化ストレスの意義. 第46回日本肝臓学会総会, 2010年5月28日, 新潟.
 20. 米合古麗阿不都雪克, 山科俊平, 深田浩大, 井草祐樹, 今一義, 池嶋健一, 渡辺純夫. ジエチルニトロソアミン投与後肝障害におけるオートファジーの関与について. 一般演題(口演), 第46回日本肝臓学会総会, 2010年5月28日, 山形.
 21. 今一義, 池嶋健一, 渡辺純夫. 非B非C原発性肝癌の腫瘍マーカーと背景疾患からみた検討. ワークショップ4: 慢性肝疾患からの発癌: 背景肝疾患(病理, 画像, 遺伝子異常を含む)からみた検討, 第14回日本肝臓学会大会(JDDW 2010), 2010年10月13日, 横浜.
 22. 井草祐樹, 山科俊平, 今一義, 池嶋健一, 渡辺純夫. アセトアミノフェン投与後肝障害におけるオートファジーの役割の検討. 一般演題(ポスター). 第14回日本肝臓学会大会(JDDW 2010), 2010年10月13日, 横浜.
 23. 稲見義宏, 山科俊平, 渡辺純夫. 肝細胞内脂肪滴によるオートファジー機能障害と酸化ストレス. シ

ンポジウム7：NAFLD/NASHの最近の知見. 第14回日本肝臓学会大会（JDDW2010），2010年10月14日，横浜．

24. 池嶋健一，石川幸子，渡辺純夫. チオアセタミド肝障害の病態形成におけるNKT細胞の関与. ワークショップ12：肝疾患における免疫病態形成と新たな治療戦略. 第14回日本肝臓学会大会（JDDW2010），2010年10月14日，横浜．
25. 福原京子，池嶋健一，渡辺純夫. MRIによるfat fraction+T2 starを用いた肝脂肪化および鉄含有量の定量的評価. 第38回日本肝臓学会東部会，2010年12月3日，東京.

G. 知的所有権の取得状況

今回の研究内容については
特になし。

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解析

分担研究者：順天堂大学医学部消化器内科 渡辺純夫

背景・目的

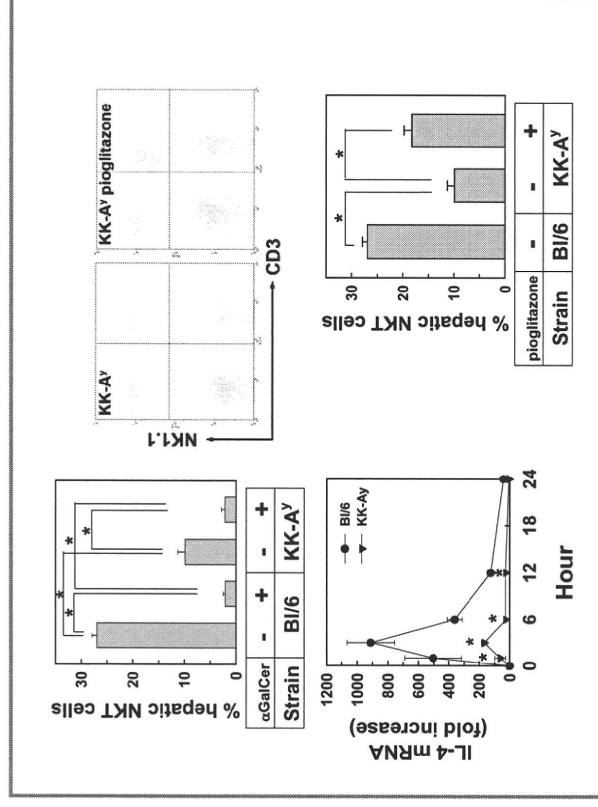
- 脂肪性肝炎の発症・進展過程には肝内自然免疫および組織損傷修復機転の異常が関与していることが示唆される。
- 本研究では、メタボリックシンドローム (MetS) モデル動物を用い、脂肪性肝炎に伴う肝NKT細胞機能および肝再生機転の異常について解析した。

方法

- MetSモデルKK-A γ マウスを用いて、以下の解析を行った。
- 肝NKT細胞の機能異常：FACS解析およびサイトカイン産生能の評価
- 肝再生不全の検討：部分肝切除後の肝再生機転について

KK-A γ マウスにおける肝NKT細胞の異常

- KK-A γ マウスでは肝NKT細胞数の減少およびサイトカイン産生低下が認められた。
- ピオグリタゾン前処置によりNKT細胞の量的、機能的異常が回復することが明らかになった。



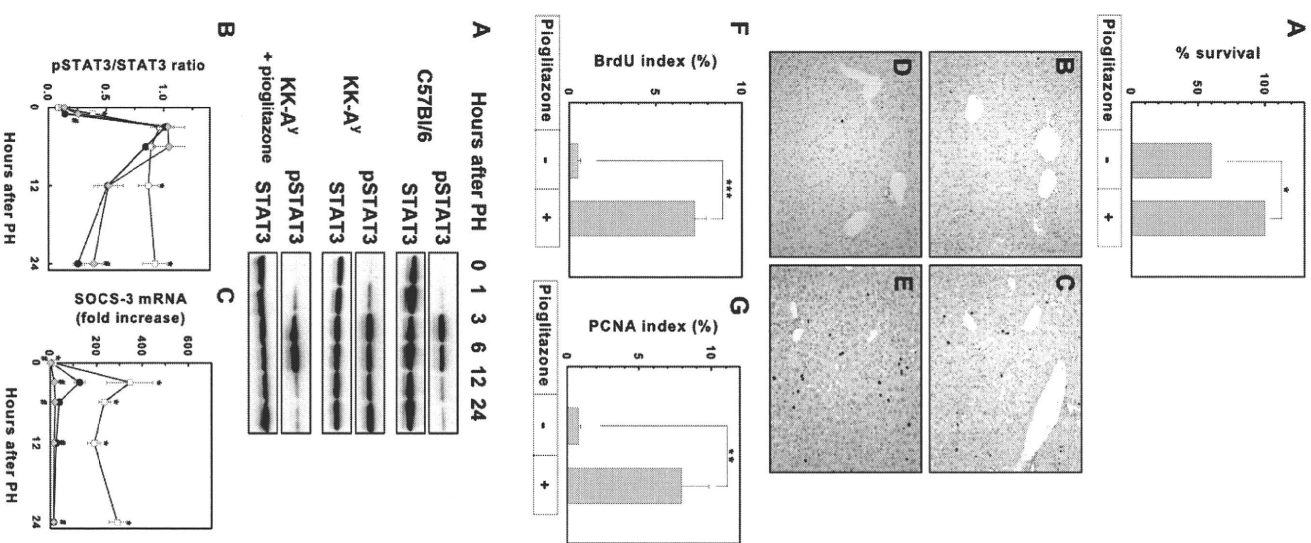
KK-A γ マウスにおける肝再生不全

(Aoyama et al. *Hepatology* 2009)

- KK-A γ マウスでは部分肝切除後の致死率が高く、重度の肝再生不全が認められた。
- 同マウスでの肝再生不全には、アダインポカイノン発現異常および、それに伴うJAK-STAT系シグナル伝達の異常が関与していることが明らかになった。
- ピオグリタゾン前投与により、同マウスの部分肝切除後の致死性が完全に回避され、肝再生機能も一部正常化することを見出した。

論 結

- MetSに伴う脂肪性肝炎の病態には肝NKT細胞の機能異常および肝再生機能転の障害が関与していることが明らかになった。
- PPAR γ リガンドは、代謝改善作用のみならず、脂肪性肝炎における肝NKT細胞の機能異常や再生機能転の障害を軽減することにより、脂肪性肝炎の病態を改善する可能性が示唆された。



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炎の肝硬変・肝癌の臨床病理学的検討

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 由来肝硬変および肝細胞癌・非B非C型肝細胞癌の臨床病理学的検討をおこなった。その結果、1) NASH 肝硬変の予後・発癌率；NASH 肝硬変の予後はC型肝硬変とかわらず、5年生存率、NASH 75.2%、C型 73.8%であった。発癌率に関しては、NASH 11.3%/5年であった。NASH 肝硬変の生命予後に影響を与える因子としては、HCC と Child Pugh 分類であった。2) NASH を基盤とした肝細胞癌の予後・再発率を、C型肝炎ウイルスを基盤とした肝細胞癌と比較した。5年生存率は、NASH 肝細胞癌 55.2%、C型肝炎細胞癌 50.6%で、5年再発率は、NASH 肝細胞癌 69.8%、C型肝炎細胞癌 83.1%で、どちらも有意差を認めなかった。3) 年次推移では、NAFLD 関連肝細胞癌は1.3%/2.1%/6.8%/6.5%と増加した。アルコール性/NAFLD 関連/原因不明の3群の比較では、NAFLD 関連では、BMI が高く DM の合併率が高率であった。また原因不明 HCC の一部には burnout-NASH が含まれている可能性が指摘された。

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性肝炎)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。

我々は、1) NASH 肝硬変の予後・NASH 肝硬変からの発癌率の検討、2) NASH を基盤とした肝細胞癌 (HCC) の特徴を明らかにするため、C型肝炎を基盤

とした HCC との比較、3) 非B非C型 HCC・NAFLD 関連 HCC の年次別変化、非B非C型 HCC の成因別比較検をおこない、NASH 肝硬変、NASH-HCC の特徴と予後、そこから導かれる治療法・予防法に関して検討した。

A. 研究方法

平成 20 年度

NASH は、組織学に確認された NASH 肝硬変(NASH-LC)68 例を prospective に解析した。対象としてインターフェロン治療をおこなわないか、無効であった C型肝炎肝硬変(HCV-LC)69 例を比較し

た。検討項目は、発癌率、生存率、死亡に寄与する因子、死因であり、cox hazard model, Kaplan-Mier 法を用いて検討した。

平成 21 年度

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 HCV-HCC 56 例を比較検討した。検討項目は、生存率、再発率であり、統計処理は、Kaplan-Meier 法、Cox hazard model を用いて検討した。

平成 22 年度

1995 年 4 月-2009 年 3 月までに、東京女子医大消化器内科に入院して、はじめて肝細胞癌と診断された 1034 例を対象とした。HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性を非 B 非 C 型とした。非 B 非 C 型肝細胞癌の年次別変化を調べ、そのうち(1)非飲酒者(1日1合以下)で、組織または画像で肝脂肪沈着が指摘されたものを NAFLD 関連、(2)1日3合以上5年以上の飲酒者をアルコール性、(3)自己免疫性、うっ血性を除いた原因不明の3群にわけ、その年次推移・病態を比較検討した。

B. 研究結果

平成 20 年度

NASH-LC と HCV-LC の肝硬変診断時の両疾患の臨床所見を比較すると、肥満、糖尿病、高脂血症の頻度が NASH-LC で

有意に高頻度であった。また、生化学データでは、トランスアミナーゼは HCV-LC が有意に高値で、一方、 γ GTP は NASH-HCC で有意に高値であった。また、プロトロンビン時間や血小板数などの肝機能は NASH で比較的保たれていた。肝発癌に関しては、5 年発癌率は、NASH-LC では 11.3%、HCV-LC では 30.5%であった(図1)。

NASH-LC と HCV-LC の 5 年生存率は 75.2%と 73.8%(図2)で、両群の死因は HCC が最も高率で、NASH-LC 47%、HCV-LC 68%で、肝不全がそれぞれ 32%と 25%と続く。NASH-LC での死亡 19 例中 15 例(79%)が肝関連死であった。NASH-LC の死亡に寄与する有意因子は HCC と Child-Pugh score と算出された(表1)。

平成 21 年度

NASH-HCC34 例と、性・年齢・HCC の TMN 分類、Child-Pugh score、治療法がほぼ同様 HCV-HCC を比較検討した。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、 γ GTP 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%が異常値であった(図3)。生存率に関しては、NASH-HCC では

図4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-HCC16例とHCV-HCC32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5)。NASH-HCCで再発に寄与する因子を調べると、①HCCの大きさと、②基礎肝疾患のfigrosisの重症度が有意な因子として同定された。

平成22年度

HCV感染を基礎肝疾患とした肝細胞癌の割合は、1995年4月-2000年3月 / 2000年4月-2003年3月 / 2003年4月-2006年3月 / 2006年4月-2009年3月=76% / 73.3% / 66.4% / 57%と年代進行とともに低下していた。一方、非B非C型肝細胞癌の割合は、11.2% / 14.7% / 20.4% / 31%と明らかに増加していた。その内訳では、アルコール性は6.3% / 6.4% / 9.1% / 17.4%と増加し、NAFLD関連も1.3% / 2.1% / 6.8% / 6.5%増加した。

アルコール性85例 / NAFLD関連33例 / 原因不明39例の3群で比較した。年齢・性差は、アルコール性が有意に若年で、男性が特に有意であった。BMI、生活習慣病に関してはNAFLDでBMIが高く、DMの合併率が高率であった(表2、表3)。原

因不明群で血小板数が高く、肝硬変合併率が低かった。

C. 考察

我が国のNASH-LCの予後を調べたところ、日本人NASH肝硬変では、C型よりは発癌率はやや劣るが、発癌を念頭に置いたfollow upが必要であることが明らかになった。

また、HCC発癌の危険因子を検討したが明らかな因子は同定されなかった。しかし、HCC発癌危険因子の解析対象をNASH-LCに限らずNASH全例で検討すると、高齢であること、高度線維化、AST低値と肝組織の活動性は低いことと算出された。この一見矛盾するAST低値と肝組織活動性の有意因子として算出される理由は、NASHでは進行した肝硬変にHCCが発癌するため、発癌時はすでに活動性が低下したburned-out NASHに近い状態であるためと考えられた。

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、再発に関わる危険因子の解析から、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 の大きさを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。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 肝癌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。

肝細胞推移の年次推移では、非 B 非 C 型肝細胞癌の占める割合が年々増加し、最新のデータでは約 30% を占めた。そのうち訳では、アルコール性、NAFLD 関連ともに増加していた。非 B 非 C 型肝細胞癌 3 群間の比較では、アルコール性は男性が多く、年齢が若年であった。NAFLD 関連は、BMI 高値で糖尿病の合併率が高かった。

糖尿病の合併に関しては、当院のデータでは、C 型肝炎を基盤にした肝細胞癌では糖尿病合併率 26%、B 型肝炎を基盤にした肝細胞癌では 13% であった。非 B 非 C 型肝細胞癌では、アルコ

ール性肝細胞癌 61%、NAFLD 関連肝細胞癌 78.8%、原因不明肝細胞癌 43% で糖尿病の合併率が有意に高率で、糖尿病の risk factor として意義が、非 B 非 C 型肝細胞癌ではさらに大きくなるものと推定された。

なお、原因不明の肝細胞癌の女性例では、BMI 高値、肥満・糖尿病が高率であることから、その一部に burn-out NASH が関与している可能性が指摘された。

E. 結論

1. NASH-LC の予後・発癌率の検討； NASH-LC の予後は C 型 LC とかわらず、5 年生存率、NASH-LC 75.2%、C 型 LC 73.8% であった。発癌率に関しては、NASH 11.3%/5 年であった。NASH-LC の生命予後に影響を与える因子としては、HCC と Child Pugh 分類であった。
2. NASH-HCC と HCV-HCC を比較し、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。
3. 年次推移で、非 B 非 C 型肝癌の増加とその内訳で NAFLD 関連の肝癌の増加が認められた。

F. 研究発表

平成 20 年度

1. 論文発表

1. Familial aggregation in patients with non-alcoholic steatohepatitis.

Tokushige K, Yatsuji S, Hashimoto E, et al. Intern Med. 2008;47:405-10.

2. Prevalence of esophagogastric varices in patients with non-alcoholic steatohepatitis.

Nakamura S, Konishi H, Kishino M, Yatsuji S, Tokushige K, Hashimoto E, et al. Hepatol Res. 2008 ;38:572-9.

3. Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease.

Komatsu M, Yazaki M, Tanaka N, Sano K, Hashimoto E, et al. J Hepatol. 2008 ;49:810-20.

2. 学会発表

1. 橋本悦子。ワークショップ

“NASHを基盤とした細胞癌の特徴と予後” 12回肝臓大会、2008年。

2. Hashimoto E.

Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma, Basic epidemiology.

第94回日本消化器病学会総会、2008年。

平成 21 年度

1. 論文発表

1. Clinical significance of serum ornithine carbamoyltransferase in patients

with non-alcoholic steatohepatitis.

Tokushige K, Hashimoto E, et al. Hepatol Res. 2009; 39: 939-43.

2. Influence of adiponectin gene polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Tokushige K, Hashimoto E, et al. J Gastroenterol. 2009;44:976-82.

3. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with colestimide. Tani M, Hashimoto E, et al. Hepatol Res. 2009;39:685-93.

4. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. Tobari M, Hashimoto E, et al. Intern Med. 2009;48:739-46.

5. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hashimoto E, et al. J Gastroenterol. 2009;44 Suppl 19:89-95.

6. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C.

Yatsuji S, Hashimoto E, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24:248-54.

7. Will non-invasive markers replace liver biopsy for diagnosing and staging fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis?

Hashimoto E, Farrell GC. J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24: 501-3.

2. 学会発表

1. 橋本悦子。NASHの自然経過・予後・発癌リスク。