

コンセンサスマーケティング 4、
第 45 回肝臓学会総会 2009 年 6 月
2. 橋本悦子。NASH・脂質代謝。
ハイライトレクチャー 5、第 45 回
肝臓学会総会 2009 年 6 月
3. 徳重克年、橋本悦子、白鳥敬子。
NASH 肝硬変とアルコール性肝硬変の
比較。ワークショップ 1、
JDDW, 2009 年 10 月
4. 谷合麻紀子、橋本悦子、白鳥敬子。
各種慢性肝疾患と生活習慣病の関連に
関する検討、シンポジウム 1、
JDDW, 2009 年 10 月

平成22年度

1. 論文発表

1. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. Hashimoto E, Tokushige K. J Gastroenterol. 2011;46 Suppl 1:63-9
2. Prospective study of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis in comparison with hepatocellular carcinoma caused by chronic hepatitis C. Tokushige K, Hashimoto E, et al. J Gastroenterol. 2010;45:960-7
3. Long-term bacterial exposure can trigger nonsuppurative destructive cholangitis associated with multifocal epithelial inflammation. Haruta I, Kikuchi K, Hashimoto E, et al. Lab Invest. 2010;90:577-88.
4. Prolonged treatment with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, et al. Hepatol Res. 2010 ;40:135-44.

2. 学会発表

1. 橋本悦子。肥満と肝 ; NAFLD と NASH。
トピックスセミナーイング。第 28 回日本医学会
2010 年 4 月
2. 橋本悦子。Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. International Forum 2.
第 96 回 消化器病学会総会 2010 年 4 月
3. 徳重克年、橋本悦子、白鳥敬子。NASH 合併肝細胞癌と C 型肝炎合併肝細胞癌の比較。
ワークショップ 3、第 96 回消化器病学会総会、
2010 年 4 月
4. 谷合麻紀子、橋本悦子、白鳥敬子。性・年齢を考慮した非アルコール性脂肪性肝疾患の危険因子。パネルディスカッション 2、
第 96 回消化器病学会総会, 2010 年 4 月

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。

図1 HCCの出現率

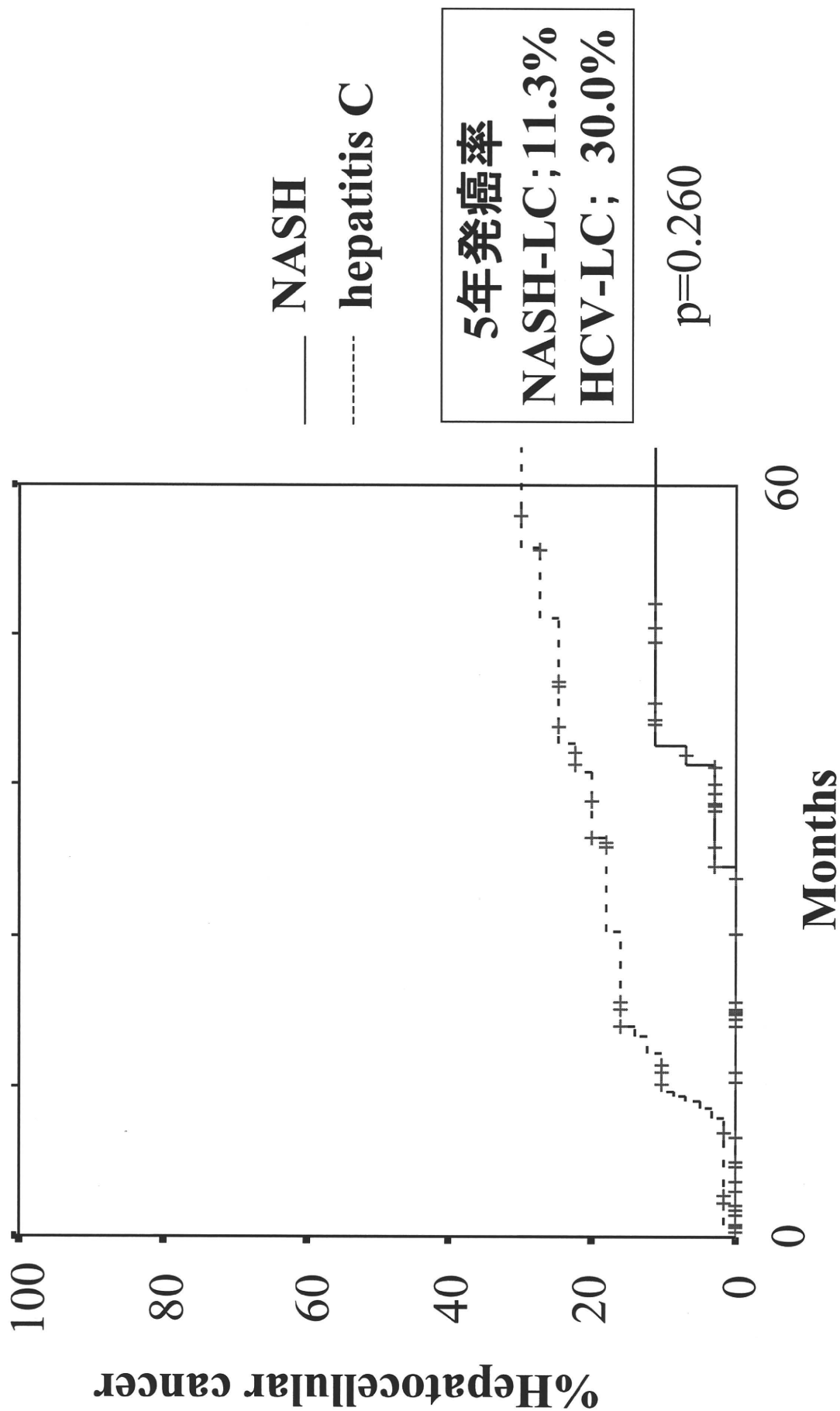
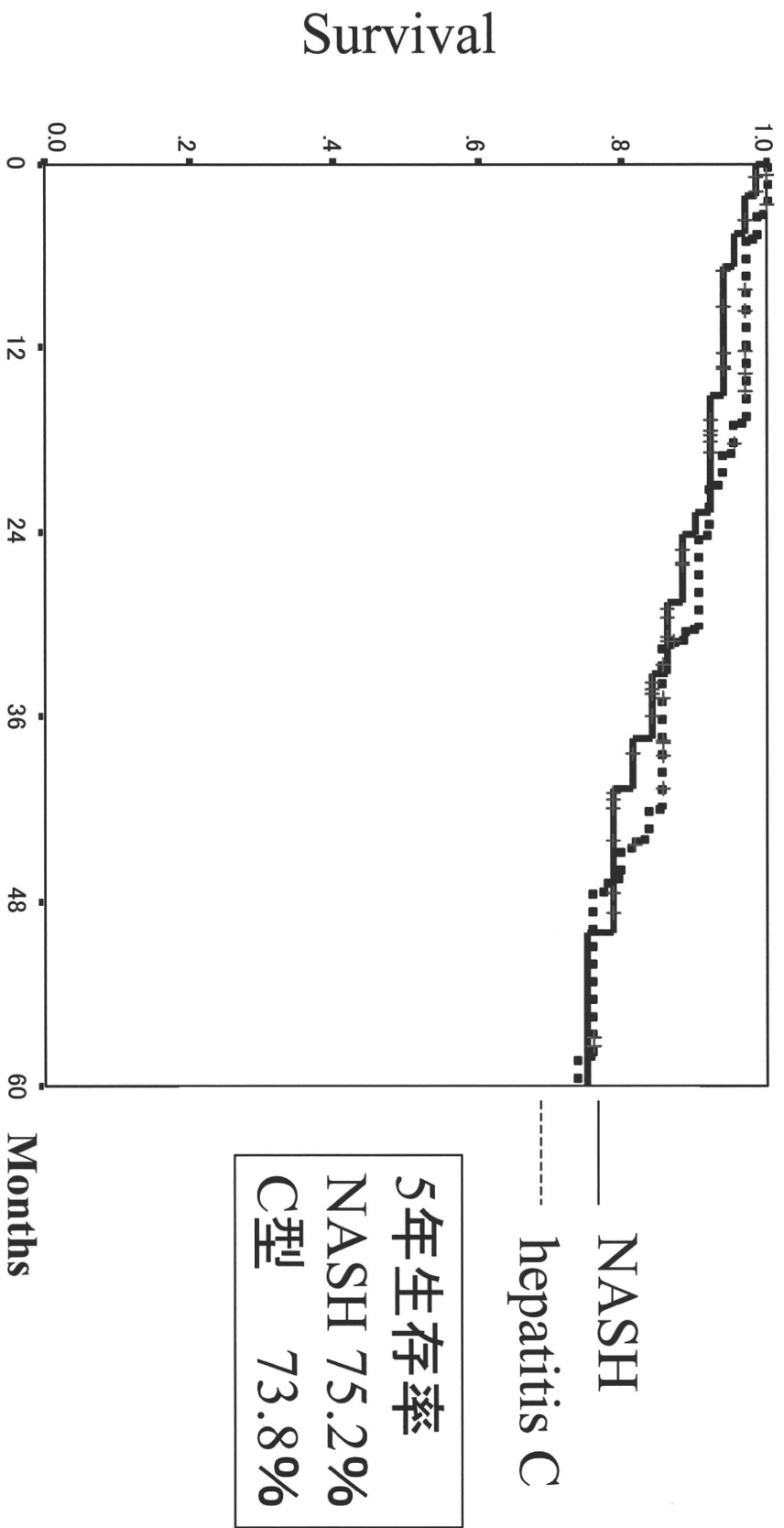


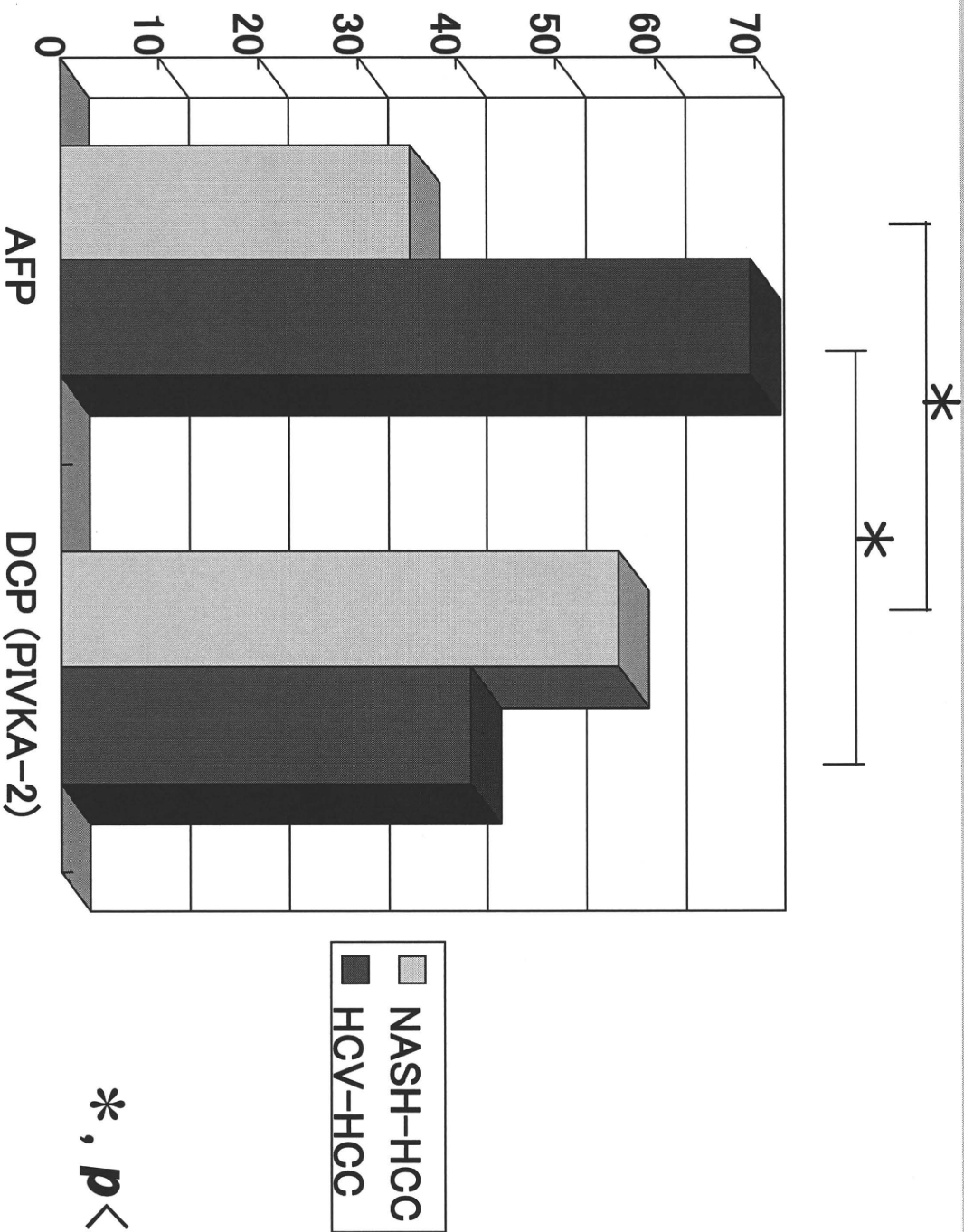
图2. 生存率(全例)



**表1. NASH-LCの生存に関連する因子の
Cox proportional hazards モデル**

	P	H.R.	95% CI
HCC	0.001	7.957	2.447-25.877
CTP grade A	0.001	0.170	0.058-0.502

図3. 腫瘍マーカーの比較



Pt. No

34 56

33 47

AFP

DGP (PIVKA-2)

■ NASH-HCC
■ HCV-HCC

図4. NASH-HCCとHCV-HCCの生存率の比較

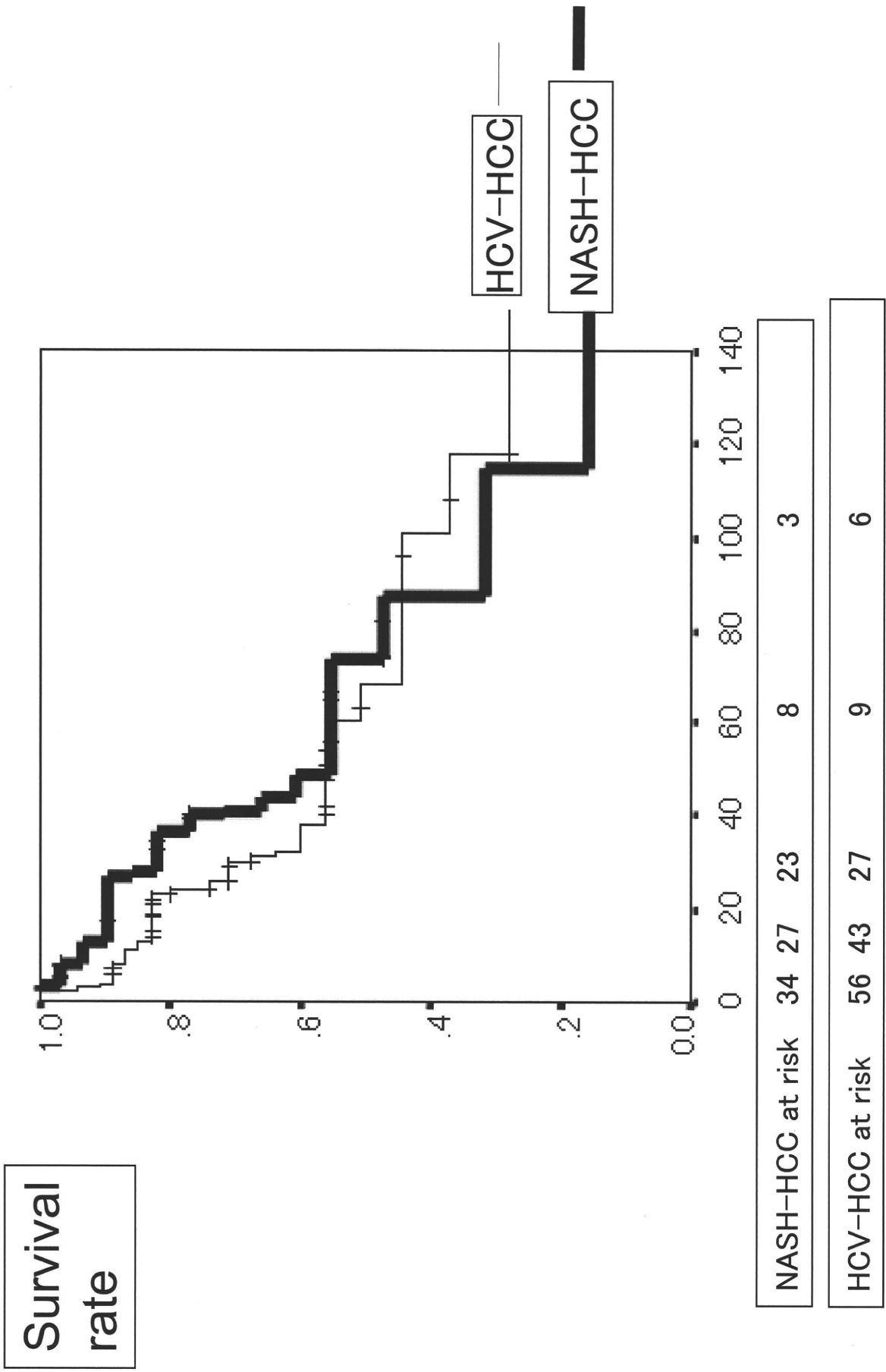


図5. NASH-HCCとHCV-HCCの再発率の比較

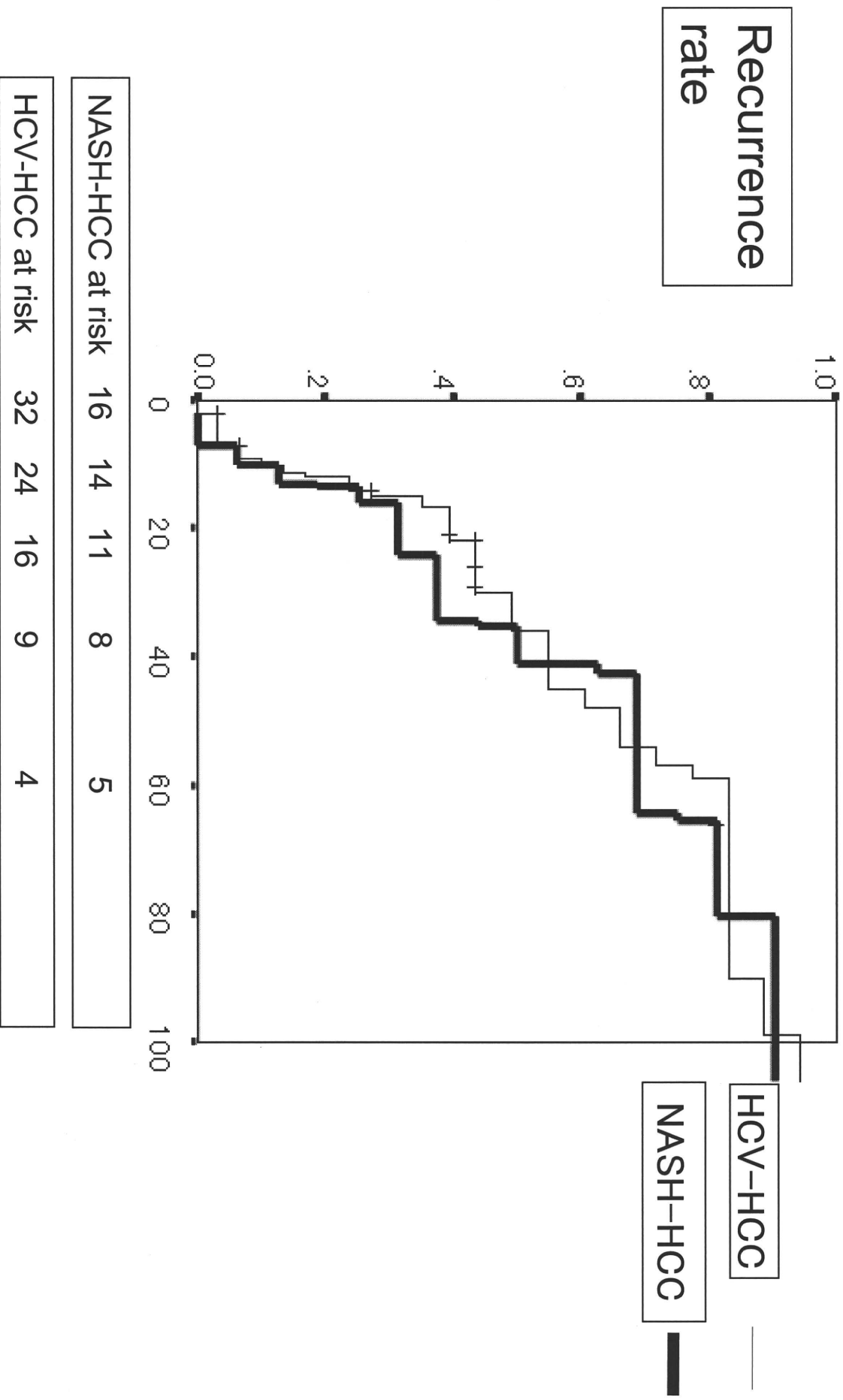


表2. 3群の比較 (生活習慣病)

1) 全体

	アルコール	NAFLD関連	原因不明
年齢	64.7±10.1	69.0 ±8.9	68.0 ±10.9
性差(男性%)	95%	64%	73%
BMI	24.1 ±3.6	26.4 ±4.5	24.4 ±3.6
肥満	31%	49%	40%
糖尿病	61%	78.8%	43%
脂質異常症	11%	15%	6%
高血圧	34%	39%	37%

表3. 3群の比較 (血液データ)

1) 全体

	アルコール	NAFLD関連	原因不明
Alb (g/dL)	3.7	3.8	3.5
T-Bil (mg/dL)	1.1	1.2	1.1
AST (IU/L)	60.9	54.9	51.9
ALT (IU/L)	42.9	50.7	37.8
γ-GTP (IU/L)	323	195	159
血小板数 (x10 ⁴ /mL)	12.7	13.4	17.3
プロトロンビン時間 (%)	83.2	83.0	86.4
肝硬変合併率 (%)	71%	64%	46%

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

研究分担者： 安居幸一郎 京都府立医科大学・消化器内科・准教授

研究要旨：(1) 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 (NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease) と慢性腎臓病

(chronic kidney disease: CKD) は共通した病態を基盤とする。すなわち両者とも糖尿病、肥満、高血圧、高脂血症などの生活習慣病を高率に合併し、インスリン抵抗性や酸化ストレスを発症メカニズムとする。NAFLD 患者 174 名中 24 名 (14%) に CKD が合併し、その危険因子は body mass index (BMI) 高値、高血圧および非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH: non-alcoholic steatohepatitis) であった。CKD の合併は、non-NASH NAFLD 患者では 82 名中 5 名 (6%) であったのに比べて、NASH 患者では 92 名中 19 名 (21%) と有意に NASH で高率であった。本研究で NASH 患者において CKD 合併の頻度が高いことがはじめて明らかになった。

(2) 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：肝に鉄が蓄積すると酸化ストレスを惹起し、NASH/NAFLD の進展を促進する。その分子機序を明らかにするために、計 74 名の NAFLD 患者 (non-NASH 33 名と NASH 41 名) の肝生検組織における鉄代謝関連 3 遺伝子の mRNA 量を real-time RT-PCR 法で定量した。non-NASH に比べて NASH の方が、肝臓での鉄蓄積が高度で、transferrin receptor 1 の発現が高く、hepcidin の発現は低かった。NASH では鉄蓄積に対して代償的に変化するべき transferrin receptor 1 と hepcidin の発現応答が障害されている可能性が示唆された。

A. 研究目的

(1) 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 (NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease) の多くは糖尿病、肥満、高脂血症など生活習慣病を背景に発症する。換言すると、NAFLD

は生活習慣病、あるいはメタボリック症候群の肝臓での表現型といえる。実際、NAFLD は心血管疾患の危険因子である。慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は末期腎臓病 (透析) の危険因子であるのみならず、心血管疾患

の独立した危険因子としても重要な疾患である。CKD も高血圧、糖尿病を背景に発症することが多い。また、NAFLD と CKD は共に、酸化ストレスやインスリン抵抗性を発症メカニズムとする。(図 1)

このように、NAFLD と CKD は共通した病態を基盤とすると想定されるが、両者の関連を調べた研究は少ない。最近、海外から①2 型糖尿病患者において NAFLD は CKD の独立した危険因子である (Targher et al. Am Soc Nephrology 2008; Targher et al. Diabetologia 2008)、②健康男性において NAFLD は CKD の独立した危険因子である (Chang et al. Metabolism 2008)、と報告された。しかし、それらの研究では肝生検が施行されておらず、NAFLD のうち、進行型である非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH; non-alcoholic steatohepatitis) なのか単純性脂肪肝 (simple steatosis。以下では non-NASH NAFLD と表記する) 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。

(2) 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 :

肝に鉄が蓄積すると酸化ストレスを惹起し、NAFLD、なかでも NASH の

病態の進展に関与する。しかし、NASH/NAFLD で肝に鉄が蓄積する機序は不明な点が多い。そこで NASH/NAFLD における鉄沈着の病態およびその機序を明らかにするために、患者の肝における鉄代謝関連遺伝子の発現を解析した。

B. 研究方法

平成 20 年度：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 :

計 74 名の NAFLD 患者 (non-NASH NAFLD 患者 33 名と NASH 患者 41 名) の肝生検組織から RNA を抽出し、鉄の肝細胞への取り込みに関与する transferrin receptor 遺伝子 (TfR1 と TfR2)、および肝細胞から分泌されて十二指腸からの鉄の吸収を抑制する hepcidin 遺伝子の計 3 遺伝子の mRNA 量を real-time RT-PCR 法で定量した。

平成 21、22 年度：非アルコール性脂肪性肝疾患と慢性腎臓病 :

京都府立医科大学付属病院と市立奈良病院で肝生検を施行した NAFLD 患者 174 名を対象とした。年齢の中央値 (範囲) は 54 歳 (18-78)、男性 102 名 (59%)。BMI の中央値 (範囲) は 26.2 (18.6-43.4)。肥満 (BMI \geq 25) を 61%、糖尿病を 31%、高脂血症を 48%、高血圧を 34%に合併した。

なお、本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 1

6年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、「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と市立奈良病院の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

平成20年度：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：

肝での鉄の蓄積は non-NASH に比べて NASH で高度であった。

transferrin receptor 1 の発現は non-NASH に比べて NASH で高く、逆に transferrin receptor 2 の発現は non-NASH に比べて NASH で低かった。肝線維化の stage の進行に伴って、transferrin receptor 1 の発現は上昇し、逆に transferrin receptor 2 の発現は低下する傾向にあった。

hepcidin の発現は non-NASH に比べて NASH で低かった。肝線維化の stage の進行に伴って hepcidin の発現は低下する傾向にあった。また、鉄の蓄積に対する hepcidin の応答をみる指標として、hepcidin mRNA/ferritin または hepcidin mRNA /hepatic iron score を計測した。それらの比は

non-NASH に比べて NASH で低かった。

平成21、22年度：非アルコール性脂肪性肝疾患と慢性腎臓病：

対象とした NAFLD 患者 174 名のうち、肝生検病理診断で 92 名 (53%) が NASH、残りの 82 名 (47%) が non-NASH NAFLD (単純性脂肪肝) であった。NASH 患者は non-NASH NAFLD 患者に比べて高齢で、女性が多く、BMI が高値で、高血圧の合併が多かった。(表1)

CKD の診断基準は日本腎臓学会の診断基準に従って、タンパク尿陽性、または eGFR < 60 mL/min/1.73 m² が3カ月以上持続すること、とした。

全 NAFLD 患者における eGFR の中央値 (範囲) は 82.3 (46.5-161.8) で、タンパク尿を 10% に認めた。

NAFLD 患者 174 名中 24 名 (14%) に CKD を合併した。CKD の病期は、病期 1 (eGFR ≥ 90) が 7 名、病期 2 (eGFR = 60-89) が 9 名、病期 3 (eGFR = 30-59) が 8 名で、病期 4 (eGFR = 15-29) および病期 5 (eGFR < 15) は 0 名であった。(表1)

CKD の合併は、non-NASH NAFLD 患者では 82 名中 5 名 (6%) であったのに比べて、NASH 患者では 92 名中 19 名 (21%) と有意に NASH で高率であった。(表1)

NAFLD 患者において CKD 合併と有意に関連する危険因子は、単変量解析では、NASH ($P = 0.007$)、BMI 高値 ($P = 0.003$)、高血圧 ($P = 0.001$) で

あった(表2)。多変量解析では高血圧が独立した危険因子であった(表3)。

D. 考察

(1) 非アルコール性脂肪性肝疾患と慢性腎臓病：

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。CKD は、non-NASH NAFLD 患者よりも NAFLD 患者でより多く認められた。

CKD は末期腎臓病(透析)のみならず心血管疾患の危険因子であり、CKD の危険因子を明らかにすることは重要である。一般的に CKD の危険因子として高血圧、糖尿病、高齢などが知られている。今回、NAFLD 患者における危険因子として NASH、BMI 高値、高血圧を同定した。

NASH が CKD を高率に合併する機序は不明である。本研究は横断研究であるため、NASH と CKD 発症の因果関係については考察できない。可能性として、NASH がインスリン抵抗性を増悪させる、また炎症性サイトカインや酸化ストレスを惹起することで CKD の発症を促進することは想定される。

今後、①前向き研究で、NASH・NAFLD 患者における CKD 発症の頻度と危険因子を明らかにする、② NASH が CKD 発症を促進する分子機序を解明する必要がある。また逆に、③CKD 患者における NASH・NAFLD についての研究も重要である。

(2) 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：

肝に鉄が蓄積すると、それを代償するために、肝細胞は transferrin receptor 1 の発現を低下させて肝細胞への鉄の取り込みを抑制し、一方 hepcidin の発現を亢進させて十二指腸からの鉄の吸収を抑制する、と考えられている。肝での鉄の蓄積は non-NASH に比べて NASH で高度であったので、当初、NASH では transferrin receptor 1 の発現が低値、一方 hepcidin の発現が高値と予想された。しかし、今回の遺伝子発現解析の結果は逆で、transferrin receptor 1 の発現は non-NASH に比べて NASH で高く、hepcidin の発現は non-NASH に比べて NASH で低かった。これらの結果から、NASH においては鉄蓄積に応答する機構が障害されている可能性が示唆された。

今後、タンパク質の発現レベル、さらには酵素活性あるいは機能レベルを測定することが課題である。

E. 結論

(1) 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 について研究した。NASH では 21%と高率に CKD を合併した。CKD 合併の危険因子が NASH、BMI 高値、高血圧であることが判明した。

(2) 肝での鉄の蓄積は non-NASH に比べて NASH で高度であった。NASH では鉄蓄積に対して代償的に変化する

べき transferrin receptor 1 と hepcidin の発現応答が障害されている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arai S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, Okanoue T, and The Japan NASH Study Group, The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol, in press.
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. Metabolism, in press (PMID: 20817213).
3. Sumida Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Yoshida N, Yasui K, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Impact of amino acid substitutions in the hepatitis C virus genotype 1b core region on liver steatosis and glucose tolerance in non-cirrhotic patients without overt diabetes. J Gastroenterol Hepatol, in press (PMID: 21054524).
4. 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, in press (PMID: 20842510).
5. Itoh Y, Nishimura T, Hashimoto H, Yamaguchi K, Niimi T, Yokomizo C, Fujii H, Minami M, Yasui K, Mitsuyoshi H, Okanoue T, Takehara T, Hiasa Y, Onji M, Yoshikawa T. Simple formula to predict response to peginterferon alpha2b and ribavirin combination therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients with high viral loads. Hepatol Res 41:126-132, 2011.
6. 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.
7. 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. *Hepatol Res* 40:901-910, 2010.
 8. Gen Y, Yasui K, Zen Y, Zen K, Dohi O, Endo M, Tsuji K, Wakabayashi N, Itoh Y, Naito Y, Taniwaki M, Nakanuma Y, Okanoue 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* 202:82-93, 2010.
 9. Park H, Hasegawa G, Shima T, Fukui M, Nakamura N, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, 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.
 10. Fujii H, Itoh Y, Ohnishi N, Sakamoto M, Ohkawara T, Sawa Y, Nishida K, Nishimura T, Yamaguchi K, Yasui K, Minami M, Okanoue T, Ohkawara Y, Yoshikawa T. Relapse of hepatitis C in a pegylated-interferon-alpha-2b plus ribavirin-treated sustained virological responder. *Hepatol Res* 40:654-660, 2010.
 11. 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 a probable target for the amplification at 7q21 detected in hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 198:118-125, 2010.
 12. Takada H, Wakabayashi N, Dohi O, Yasui K, Sakakura C, Mitsufuji S, Taniwaki M, Yoshikawa T. Tissue factor pathway inhibitor 2 (TFPI2) is frequently silenced by aberrant promoter hypermethylation in gastric cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 197:16-24, 2010.
 13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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* 29:4989-4994, 2009.
17. 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* 44:952-963, 2009
18. 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.
19. 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* 28:2910-2818, 2009.
20. 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* 48:109-120, 2009.
21. Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Tanaka S, Taniwaki M, Arie 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.
 22. 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* 80:2069-2078, 2008.
 23. Nakajima T, Yasui K, Zen K, Inagaki Y, Fujii H, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arie S, Inazawa J, Okanoue T. Activation of B-Myb by E2F1 in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol Res* 38:886-895, 2008.
 24. 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* 38:348-353, 2008.
 25. Inagaki Y, Yasui K, Endo M, Nakajima T, Zen K, Tsuji K, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arie S, Okanoue T. CREB3L4, INTS3 and SNAPAP are targets for the 1q21 amplicon frequently detected in hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 180:30-36, 2008.
2. 学会発表
1. 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. 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. 2010 Oct 30; Boston, USA.
 2. Mitsuyoshi H, Yasui K, Endo M, Tsuji K, Minami M, Itoh Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Limited Synthesis of Hepsidin Against Iron Overload In Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. 2010 Oct 30; Boston, USA.

3. 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. 2008 Nov 2; San Francisco, USA.

4. 安居幸一郎、角田圭雄、吉川敏一. NASH/NAFLD における慢性腎臓病 (CKD) (シンポジウム: NAFLD/NASH の最近の知見). 第14回日本肝臓学会大会. 2010年10月14日. 横浜.

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

3. その他：なし

表1. Patient characteristics

Characteristic	Total (n = 174)	NASH (n = 92)	non-NASH (n = 82)	P
Age (y)	54 (18-78)	62 (24-78)	49 (18-78)	<0.001
Sex				0.009
Male	102 (59%)	45 (49%)	57 (70%)	
Female	72 (41%)	47 (51%)	25 (30%)	
BMI (kg/m ²)	26.2 (18.6-43.4)	26.5 (19.1-39.4)	25.2 (18.6-43.4)	0.02
Obesity	106 (61%)	61 (66%)	45 (55%)	0.16
Diabetes	53 (31%)	33 (36%)	20 (24%)	0.14
Dyslipidemia	84 (48%)	44 (48%)	40 (49%)	1.00
Hypertension	59 (34%)	39 (42%)	20 (24%)	0.02
Platelet count (×10 ⁴ /μL)	21.8 (4.6-37.3)	18.9 (4.6-35.1)	24.2 (12.3-37.3)	<0.001
AST (IU/L)	49 (10-447)	61 (10-447)	39 (16-151)	<0.001
ALT (IU/L)	77 (12-358)	79 (16-316)	75 (12-358)	0.14
γ-GTP (IU/L)	73 (19-1681)	76 (19-1681)	69 (19-568)	0.59
Albumin (g/dL)	4.6 (2.9-5.5)	4.5 (2.9-5.2)	4.8 (4.0-5.5)	<0.001
Fasting glucose (mg/dL)	102 (65-452)	103 (65-452)	99 (76-333)	0.17
Total cholesterol (mg/dL)	202 (52-344)	192 (52-288)	217 (99-344)	0.003
HDL cholesterol (mg/dL)	47 (25-79)	46 (25-79)	49 (35-77)	0.12
Triglyceride (mg/dL)	136 (35-1454)	131 (42-1454)	139 (35-410)	0.56
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	82.3 (46.5-161.8)	82.1 (46.5-161.8)	82.7 (53.8-137.9)	0.18
Proteinuria	17 (10%)	12 (13%)	5 (6%)	0.14
CKD	24 (14%)	19 (21%)	5 (6%)	0.007
Stage				0.07
1	7 (4%)	6 (7%)	1 (1%)	
2	9 (5%)	5 (5%)	4 (5%)	
3	8 (5%)	8 (9%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

表2. Univariate analysis of factors associated with CKD in NAFLD patients

Factor	No CKD (<i>n</i> = 150)	CKD (<i>n</i> = 24)	<i>P</i>
Age (y)	55 (18-78)	54 (31-78)	0.19
Male	89 (59%)	13 (54%)	0.66
BMI (kg/m ²)	25.6 (18.6-43.4)	28.3 (21.1-35.1)	0.003
Diabetes	42 (28%)	11 (46%)	0.10
Dyslipidemia	72 (48%)	12 (50%)	1.00
Hypertension	43 (29%)	16 (67%)	0.001
AST (IU/L)	50 (10-210)	45 (21-447)	0.82
ALT (IU/L)	78 (12-358)	65 (18-254)	0.45
γ-GTP (IU/L)	77 (19-568)	72 (29-1681)	0.87
NASH	73 (49%)	19 (79%)	0.007

Values are median (range) or numbers (%). Where no other unit is specified, values refer to numbers of patients.

表 3. Multivariate analysis of factors independently associated with CKD in NAFLD patients

Factor	Odds ratio	95% confidence interval	<i>P</i>
BMI (kg/m ²)	1.09	0.98 - 1.21	0.11
Hypertension	3.90	1.42 - 10.71	0.008
NASH	2.46	0.82 - 7.42	0.11

Data are from a total of 174 patients.