

課題番号 : 26 指 107

研究課題名 :

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 患者における疾患感受性遺伝子候補としての HLA ハプロタイプ解析

-肝疾患診療連携拠点病院のネットワークを通じた大規模な遺伝子解析への展開-

主任研究者名 : 柳瀬幹雄

分担研究者名 :

キーワード : NAFLD/NASH、メタボリックシンドローム、脂肪肝

研究成果 :

【研究計画と成果】

[本研究の研究計画の概要]

1) 本研究の第一段階として、NCGM を含めた数施設でのパイロット研究を先行させる。

NCGM(センター病院・国府台病院)以外には、横浜市立大学附属病院消化器内科、東京医科大学病院消化器内科、順天堂大学医学部附属順天堂医院消化器内科と共同研究をおこなう。

具体的な方法として、対象は肝生検による病理学的診断によりNASHと確定された症例で、十分なインフォームドコンセントのもとでの書面での同意が得られた患者の約 300 症例を目標とする。

NASH 診断では、Matteoni 分類 (*Gastroenterology*.1999;116:1413-9.)、Brunt 分類 (*Am J Gastroenterol*.1999;94:2467-74.)、NAFLD activity score(NAS) (*Hepatology*.2005;41:1313-21.)を用いて専門病理医がおこなう。

それぞれの NASH 患者について、診断目的の肝生検時に採取された凍結肝組織あるいは末梢血単核球から抽出された DNA 検体を収集し、-80℃下で保管する(NCGM センター病院・国府台病院)。

収集・保管された DNA を用いて、HLA 遺伝子のタイピングをおこなう(肝炎・免疫研究センター)。

NASH 患者の HLA ハプロタイプの分布を比較して、NASH に特徴的なタイプについて検討する。

この際、副次的に身体所見、問診データに加え、血清解析にて NASH 病態に関わる各種マーカー、SNP 解析では *PNPLA3* について解析し、データを収集・管理する。

本研究は、NASH 臨床研究における網羅的な遺伝子解析として既に NCGM 倫理委員会で承認されており(遺伝子:受付番号 131;平成 26 年 3 月 17 日承認 承認番号:NCGM-A-000131-01)、また既に UMIN 登録も完了している(UMIN 登録番号; UMIN000009841)。

2) この第一段階で、予想されるように HLA ハプロタイプと NASH との強い関連性が示唆されれば、その後は更に多くの肝疾患診療連携拠点病院を中心に構成された全国 NASH 研究グループの共同研究を通じて、大規模な臨床研究による検証とデータベースの構築をおこなう予定である。

NASH 病態進展の”2nd hit”にあたる NASH 肝炎と HLA を介する免疫機構との関係について機序解明の基礎研究を立案するというような、基礎と臨床の橋渡し研究の一環として予定する。

[研究計画]

NCGM 倫理委員会にて本研究に関する研究期間延長と多施設共同研究への移行に関する承認を完了し(遺伝子:受付番号 131;承認番号:NCGM-A-000131-01)、臨床試験登録システムへの多施設共同研究の形式にて新規登録を完了した(UMIN 登録:UMIN 登録番号; UMIN000014850)。共同研究施

設として、横浜市立大学医学部肝胆膵消化器病学(平成 26 年 9 月 25 日開催、同 29 日承認通知)と東京医科大学消化器内科(平成 26 年 6 月 25 日承認通知:受付番号 2757)での倫理委員会承認。

症例登録と検体収集に関して、末梢血単核球から抽出し-80℃保存した DNA について、主施設の NCGM センター病院消化器内科の 50 例、共同研究施設の横浜市立大学肝胆膵消化器病学の 256 例、東京医科大学消化器内科の 2 例の計 308 例 を症例登録と検体・データ収集し、多施設共同データベース作成した。

収集された DNA 検体を用いて、肝炎・免疫研究センターにて HLA ハプロタイプ解析を実施(使用試薬: TaqMan® SNP Assays, Human SM HLA complex group22)した。

[研究結果]

解析に用いた疾患群の一覧は表の通り (表 1)。HLA ハプロタイプ毎の病理所見や臨床データ、*PNPLA3* の SNP 等、NASH 病態に関わる各因子を表 2 に示す通り。

まずは NAFLD/NASH 患者を対象とした Genome-wide association studies (GWAS)で、肝脂肪化と炎症に強い相関

を示すことが報告されている *PNPLA3* (Romeo S, et al. *Nat Genet.* 2008)の SNP (rs738409)について評価した。日本人を対象とした GWAS では、Matteoni 分類 4 vs Control 群間で有意差を認めたと報告されているが (Kawaguchi T, et al. *PLoS One.* 2012)、本母集団では、Matteoni 分類 1-2 vs 3-4 の群間で有意差を示し、risk allele (G) と炎症による肝細胞変性や線維化との関連が示唆された (表 3, 4)。

n		308			
gender (M/F)		167/141			
age		50±16			
BMI		28±5			
NAS		3.5±1.4			
		Matteoni 1	Matteoni 2	Matteoni 3	Matteoni 4
N		40	52	106	108
gender (M/F)		24/16	28/24	64/42	50/58
age		46±14	48±17	48±15	54±15
BMI		26±4	26±4	28±5	28±5
Plt		26±6	24±6	23±6	19±6
AST		38±31	44±24	58±34	72±127
ALT		61±45	74±61	96±59	84±63
IV型コラーゲン		4.8±1.4	5.0±2.1	4.6±1.4	5.4±2.5
NAS		1.9±0.8	2.5±0.9	4.2±1.1	4.0±1.2

表1

	CC (n=208)	TC (n=99)	TT (n=7)	ND (n=3)	CC (n=208)	TC (n=99)	TT (n=7)	ND (n=3)
性別 (M/F)	109/97	49/41	5/2	3/0	22/6	33/7	21/5	23/3
年齢	50±16	50±15	47±16	48±16	54±34	69±140	53±28	48±31
BMI	28±5	28±5	29±6	26±3	83±63	85±55	73±65	70±28
F stage					86±89	104±111	76±31	137±80
0	38	25	2	0	T-Bil	0.8±0.4	0.8±0.4	0.7±0.4
1	91	37	3	2	AB	4.5±0.4	4.5±0.4	4.5±0.3
2	40	14	0	1	HbA1c	6.2±1.1	6.3±1.2	6.9±1.5
3	31	11	2	0	IV型コラーゲン%	5.0±2.2	4.8±1.5	5.6±0.9
4	6	3	0	0	フェリチン	284±293	271±241	198±62
Matteoni					PNPLA3			
1	30	10	1	0	CC	27	16	1
2	34	16	0	0	GC	87	37	4
3	66	34	4	2	GG	85	33	2
4	77	28	2	1	ND	6	4	0
Steatosis								
0	4	0	1	0				
1	95	35	2	1				
2	81	38	4	1				
3	26	15	0	1				
Lobular inflammation								
0	32	11	1	0				
1	124	58	5	3				
2	45	17	0	0				
3	4	2	0	0				
NAS	3.5±1.4	3.7±1.4	3.4±1.6	4.7±1.5				

表2

次に *HLA* SNP について、haplotype × 表現型 (Matteoni 分類での重症度分類) の 2×3 分割表で評価したところ、当初予想した Matteoni 分類 1-3 vs 4 群間では有意差は認めず (表 3)、肝脂肪化・炎症(肝炎)・肝線維化といった肝病態の評価項目毎に、各々の重症度別に網羅的解析をおこなったところ、NAFLD Activity Score (NAS)における Ballooning 0-1 vs 2 群間と、線維化 F0 vs 1-4 群間で有意差を認めた (表

	Matteoni 123 (n=198)	Matteoni 4 (n=108)	P
性別 (M/F)	116/82	50/58	0.039
年齢	47±15	54±15	<0.001
BMI	27±5	28±5	0.135
HLA			
CC	129	77	
TC	60	28	0.719
TT	5	2	
ND	2	1	
HLA			
C	318	182	0.3651
T	70	32	
ND			
PNPLA3			
CC	33	10	
GC	81	47	0.314
GG	74	48	
ND	8	2	
NAS	3.3±1.4	4.0±1.2	<0.001
Plt	24±9	19±6	<0.001
AST	59±32	72±127	<0.001
T-Bil	0.75±0.36	0.85±0.35	0.067
AB	4.6±0.4	4.4±0.4	0.003
IV型コラーゲン%	4.8±1.6	5.4±2.5	0.043

表3

	Matteoni 12 (n=92)	Matteoni 34 (n=214)	P
性別 (M/F)	52/40	114/100	0.619
年齢	47±16	51±15	0.071
BMI	26±4	28±5	<0.001
HLA			
CC	63	143	
TC	26	62	0.146
TT	1	6	
ND	0	3	
HLA			
C	152	348	0.6253
T	28	74	
ND			
PNPLA3			
CC	22	21	
GC	39	89	0.002
GG	25	97	
ND	4	9	
NAS	2.3±0.9	4.1±1.1	<0.001
Plt	25±6	21±7	<0.001
AST	68±54	96±61	<0.001
IV型コラーゲン%	4.9±1.9	5.0±2.1	0.447

表4

	F0 (n=47)	F1234 (n=241)	P
性別 (M/F)	40/7	127/114	0.306
年齢	46±16	51±15	0.027
BMI	26±5	28±5	<0.001
HLA			
CC	38	168	
TC	15	65	0.022
TT	2	5	
ND	0	3	
HLA			
C	101	401	0.0581
T	29	75	
ND	0	3	
PNPLA3			
CC	17	27	
GC	25	104	0.011
GG	22	106	
ND	1	9	
NAS	2.3±1.1	3.9±1.2	<0.001
Plt	25±9	22±7	0.001
AST	64±57	88±60	<0.001
IV型コラーゲン%	4.9±1.9	5.0±2.0	0.376

表5

5, 6)。本解析結果は、ターゲットとした HLA ハプロタイプが、NAFLD/NASH 肝における炎症や線維化と関連する可能性を示唆するものである。

今後、本結果を踏まえ、異なるサンプルセットを用いた replication study での確証を要する。

	NAS Ballooning 01 (n = 264)	NAS Ballooning 2 (n = 42)	p
性別 (M/F)	149/115	17/25	0.054
年齢	49±15	52±16	0.243
BMI	28±5	29±6	0.493
HLA			
CC	182	24	0.043
TC	74	14	
TT	5	2	
ND	1	2	
HLA			
C	438	62	0.1529
T	84	18	
ND			
PSFLA3			
CC	39	4	0.281
GC	115	13	
GG	99	23	
ND	8	7	
NAS	3.2±1.2	5.4±0.9	<0.001
PI	22±7	21±6	0.490
ALT	81±41	94±55	0.01*
IV型コラーゲン%	5.0±2.1	5.0±1.8	0.874

表6

Subject No. : 26-Shi-107
Title : Analysis of the HLA Haplotype as a Candidate Gene Encoding the Disease Susceptibility in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)
-Progression into Large-Scale Gene Analysis via the Network of Core Hospitals for Linked Liver Disease Management-
Researchers : Mikio Yanase
Key word : NAFLD/NASH, metabolic syndrome, fatty liver
Abstract : Study Outcome:

[Study Plan and Outcome]
(Study Plan Outline)

- 1) As a preliminary step to this study, a pilot study shall be carried out at several facilities, including NCGM.

The study shall be conducted jointly by the Yokohama City University Hospital Department of Gastroenterology, the Tokyo Medical University Hospital Department of Gastroenterology and the Juntendo University Hospital Department of Gastroenterology, in addition to NCGM (Center Hospital, Kohnodai Hospital).

The goal is set at enrolling about 300 patients with a definitive diagnosis of NASH confirmed by pathological examination of biopsied liver tissue, who are willing to provide written informed consent after receiving a thorough explanation about the study.

The diagnosis of NASH shall be made by specialists in pathology, based on the Matteoni classification (*Gastroenterology*. 1999;116:1413-9), Brunt classification (*Am J Gastroenterol*. 1999;94:2467-74) and the NAFLD activity score (NAS) (*Hepatology*. 2005;41:1313-21).

In each patient with NASH, DNA shall be extracted from the frozen liver tissue (collected by liver biopsy for diagnosis) or from peripheral blood mononuclear cells, and stored at -80°C (NCGM Center Hospital/Kohnodai Hospital).

The DNA collected and stored thus shall be used for *HLA* gene typing (Research Center for Hepatitis and Immunology).

The distribution of the HLA haplotypes in NASH patients shall be compared between groups to analyze the HLA types characteristic of NASH patients.

This analysis shall be accompanied by secondary analysis of the physical findings, history, data on various markers of NASH obtained by serological testing, and data on the *PNPLA3* gene obtained by SNP analysis. Data collection and management shall be conducted in this way.

This study has been approved as a thorough gene analysis within the framework of clinical studies on NASH by the NCGM Ethics Committee (Genetic: Application No. 131; Approved on March 17, 2014, Approval No.: NCGM-A-000131-01). It has already been registered with UMIN (UMIN Registration No.; UMIN000009841).

- 2) If a strong association between an HLA haplotype and NASH is suggested, as anticipated, in this first step of the study, verification through a large-scale clinical study and establishment of a database will subsequently be undertaken through collaborative studies by the Nationwide NASH Study Group organized primarily by many core hospitals for linked liver disease management.

This study is planned within the framework of bridging research between basic and clinical fields, including planning of basic research for elucidation of the mechanism underlying the relationship between NASH hepatitis and the HLA-mediated immune system (corresponding to the “2nd hit” of NASH progression).

[Study Plan]

Researchers には、分担研究者を記載する。

Extension of the study period and transition of the study into a multicenter study have been approved by the NCGM Ethics Committee (Genetic: Application No. 131; Approval No.: NCGM-A-000131-01). New registration of this study in the form of a multicenter study has been carried out with the Clinical Study Registration System (UMIN Registration: UMIN Registration No.; UMIN000014850). Regarding approval by the ethics committees of the other participating facilities, approval has been obtained from the Ethics Committee of the Yokohama City University School of Medicine Department of Gastroenterology and Hepatology (meeting held on September 25, 2014, approval announced on September 29 of the same year) and the Tokyo Medical University Department of Gastroenterology (approval announced on June 25, 2014: Application No. 2757).

Concerning DNA extracted from the peripheral blood mononuclear cells and stored at -80°C , case registration and sample/data collection have been completed for 421 cases in total, including 50 cases from the NCGM Center Hospital Department of Gastroenterology (main facility), 256 cases from the Yokohama City University Department of Gastroenterology and Hepatology (one of the participating facilities), and 2 cases from the Tokyo Medical University Department of Gastroenterology (another participating facility). A database has been created jointly by multiple facilities.

HLA haplotype analysis has been conducted on the DNA samples collected to date at the Research Center for Hepatitis and Immunology (reagents used: TaqMan® SNP Assays, Human SM HLA complex group22).

[Outcome]

The characteristics of all groups were as follows (Figure 1). Factors associated with the pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis (NASH), such as the pathological findings, clinical data, and *PNPLA3* single nucleotide polymorphism (SNP) are shown in Figure 2.

At first, we evaluated *PNPLA3* SNP (rs738409)

that was reported to be strongly associated with hepatic steatosis and inflammation by genome-wide association studies (GWASs) conducted on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)/NASH patients (Romeo S et al. *Nat. Genet.* 2008). A significant difference in *PNPLA3* SNP variant distribution between Matteoni

classification 4 versus the control group was reported by GWASs conducted on Japanese patients (Kawaguchi T et al. *PLoS One.* 2012). However, we detected a significant difference in *PNPLA3* SNP variant distribution between Matteoni classification 1/2 and 3/4, which suggested a correlation between the risk allele (G) and inflammation-induced hepatocyte degradation or hepatic fibrosis (Figures 3, 4).

Next, when we analyzed *HLA* SNP using 2×3 contingency table analysis of haplotype and phenotype (Matteoni classification), we did not detect a significant difference between Matteoni classifications 1–3 and 4 that had been expected in advance (Figure 3). So, we

n		308			
Gender (M/F)		167/141			
Age		50±16			
BMI		28±5			
NAS		3.5±1.4			
		Matteoni 1	Matteoni 2	Matteoni 3	Matteoni 4
n		40	52	106	108
Gender (M/F)		24/16	28/24	64/42	50/58
Age		46±14	48±17	48±15	54±15
BMI		26±4	26±4	28±5	28±5
Plt		26±6	24±6	23±6	19±6
AST		38±31	44±24	58±34	72±127
ALT		61±45	74±61	96±59	84±63
TypeIV collagen7s		4.8±1.4	5.0±2.1	4.6±1.4	5.4±2.5
NAS		1.9±0.8	2.5±0.9	4.2±1.1	4.0±1.2

Figure1

	CC (n=208)	TC (n=90)	TT (n=7)	ND (n=3)		CC (n=208)	TC (n=90)	TT (n=7)	ND (n=3)
Gender (M/F)	109/97	49/41	5/2	3/0	Plt	22±6	23±7	21±5	23±3
Age	50±16	50±15	47±16	48±16	F-Bil	0.8±0.4	0.8±0.4	0.7±0.4	1.1±0.4
BMI	28±5	28±5	29±6	26±3	AST	54±34	69±140	53±28	48±31
F stage					ALT	83±63	85±55	73±65	70±28
0	38	25	2	0	γGTP	86±89	104±111	76±31	137±89
1	91	37	3	2	α1B	4.5±0.4	4.5±0.4	4.5±0.3	4.8±0.2
2	40	14	0	1	HbA1c	6.2±1.1	6.3±1.2	6.9±1.5	6.5±0.5
3	31	11	2	0	TypeIVcolla gen7s	5.0±2.2	4.8±1.5	5.6±0.9	5.8±2.2
4	6	3	0	0	Ferritin	284±293	271±241	198±62	326±239
Matteoni					PNPLA3				
1	29	10	1	0	CC	27	16	1	0
2	34	16	0	0	GC	87	37	4	1
3	66	34	4	2	GG	85	33	2	2
4	77	28	2	1	ND	6	4	0	0
Sinustosis									
0	4	0	1	0					
1	95	35	2	1					
2	81	38	4	1					
3	26	15	0	1					
Lobular inflammation									
0	32	11	1	0					
1	124	58	6	3					
2	46	17	0	0					
3	4	2	0	0					
NAS	3.5±1.4	3.7±1.4	3.4±1.6	4.7±1.5					

Figure2

	Mattress 123 (n=198)	Mattress 4 (n=108)	P
Gender(M/F)	116/82	50/58	0.039
Age	47±15	54±15	<0.001
BMI	27±5	28±5	0.115
HLA			
CC	129	77	0.719
TC	60	28	
TT	5	2	
ND	2	1	
HLA			
C	318	182	0.3651
T	70	32	
PNPLA3			
CC	33	10	0.314
GC	81	47	
GG	74	48	
ND	8	2	
NAS	3.3±1.4	4.0±1.2	<0.001
PI	14±6	19±6	<0.001
AST	58±32	72±127	<0.001
Tbbl	0.76±0.36	0.83±0.35	0.067
Alb	4.6±0.4	4.4±0.4	0.001
TypeIV collagen%	4.8±1.6	5.4±2.5	0.043

Figure3

	Mattress 12 (n=92)	Mattress 34 (n=214)	P
Gender (M/F)	52/40	114/100	0.619
Age	47±16	51±15	0.071
BMI	26±4	28±5	<0.001
HLA			
CC	63	143	0.146
TC	26	62	
TT	1	6	
ND	0	3	
HLA			
C	152	348	0.6353
T	28	74	
PNPLA3			
CC	22	21	0.002
GC	39	89	
GG	25	97	
ND	4	6	
NAS	2.3±0.9	4.1±1.3	<0.001
PI	25±9	31±7	<0.001
ALT	68±34	96±61	<0.001
TypeIV collagen%	4.9±1.9	5.0±2.1	0.447

Figure4

	F0 (n=67)	F1-4 (n=241)	P
Gender (M/F)	40/27	127/114	0.309
Age	46±16	51±15	0.027
BMI	26±5	28±5	<0.001
HLA			
CC	38	168	0.022
TC	25	65	
TT	2	5	
ND	0	3	
HLA			
C	101	401	0.0881
T	29	75	
PNPLA3			
CC	17	27	0.011
GC	28	104	
GG	23	100	
ND	1	9	
NAS	2.5±1.1	3.9±1.2	<0.001
PI	25±6	23±7	0.061
ALT	64±57	88±60	<0.001
TypeIV collagen%	4.9±1.9	5.0±2.0	0.376

Figure5

performed comprehensive analysis of each evaluation item, such as hepatic steatosis, inflammation (hepatitis) or hepatic fibrosis, then detected any significant differences between ballooning score of NAFLD activity score 0/1 and 2 and between hepatic fibrosis F0 and F1–4 (Figures 5, 6). These results suggest that the targeted HLD haplotype is associated with hepatic inflammation and/or fibrosis in NAFLD/NASH liver.

In future, we need to validate our results by replicating the study using different sample sets.

	NAS Ballooning 01 (n=364)	NAS Ballooning 2 (n=42)	P
Gender (M/F)	149/115	17/25	0.054
Age	49±15	52±16	0.243
BMI	28±5	29±6	0.493
HLA			
CC	182	24	0.043
TC	74	14	
TT	5	2	
ND	1	2	
HLA			
C	438	62	0.1529
T	64	18	
PNPLA3			
CC	39	4	0.231
GC	115	13	
GG	99	23	
ND	8	2	
NAS	3.3±1.2	5.4±0.9	<0.001
PI	22±7	21±6	0.480
ALT	81±61	96±55	0.017
TypeIV collagen%	5.0±2.1	5.0±1.8	0.824

Figure6

【目的と必要性】

本邦で急増するメタボリックシンドローム患者の予後に大きく関わる進行型NASHの病態解明を進める。

多因子疾患であるNASH病態には環境因子、遺伝的因子双方の強い関与が明らかであるが、本研究ではNASHの疾患感受性遺伝子として、免疫に関与するヒト白血球抗原(HLA)のハプロタイプに注目する。



【方法】

NCGMを主とした多施設共同研究の形式で、NASH診療に携わる複数施設の検体提供のもと、肝炎・免疫研究センターにおいてNASH患者の遺伝子解析をおこない、NASHとHLAハプロタイプとの関連性とその意義について検討する。



【期待される成果】

NASH病態の中でも、関連性の強い遺伝子因子としてHLAの関与を明らかにすることで、NASH病態進展に影響する「炎症」との機序解明に繋がる。

n	308			
gender (M/F)	167/141			
age	50±16			
BMI	28±5			
NAS	3.5±1.4			
	Matteoni 1	Matteoni 2	Matteoni 3	Matteoni 4
N	40	52	106	108
gender (M/F)	24/16	28/24	64/42	50/58
age	46±14	48±17	48±15	54±15
BMI	26±4	26±4	28±5	28±5
Plt	26±6	24±6	23±6	19±6
AST	38±31	44±24	58±34	72±127
ALT	61±45	74±61	96±59	84±63
IV型コラーゲン	4.8±1.4	5.0±2.1	4.6±1.4	5.4±2.5
NAS	1.9±0.8	2.5±0.9	4.2±1.1	4.0±1.2

表1

	CC (n=208)	TC (n=90)	TT (n=7)	ND (n=3)
性別 (M/F)	109/97	49/41	5/2	3/0
年齢	50±16	50±15	47±16	48±16
BMI	28±5	28±5	29±6	26±3
F stage				
0	38	25	2	0
1	91	37	3	2
2	40	14	0	1
3	31	11	2	0
4	6	3	0	0
Matteoni				
1	29	10	1	0
2	34	16	0	0
3	66	34	4	2
4	77	28	2	1
Steatosis				
0	4	0	1	0
1	95	35	2	1
2	81	38	4	1
3	26	15	0	1
Lobular inflammation				
0	32	11	1	0
1	124	58	6	3
2	46	17	0	0
3	4	2	0	0
NAS	3.5±1.4	3.7±1.4	3.4±1.6	4.7±1.5

	CC (n=208)	TC (n=90)	TT (n=7)	ND (n=3)
Plt	22±6	23±7	21±5	23±3
AST	54±34	69±140	53±28	48±31
ALT	83±63	85±55	73±65	70±28
γGTP	86±89	104±111	76±31	137±80
T-Bil	0.8±0.4	0.8±0.4	0.7±0.4	1.1±0.4
Alb	4.5±0.4	4.5±0.4	4.5±0.3	4.8±0.2
HbA1c	6.2±1.1	6.3±1.2	6.9±1.5	6.5±0.5
IV型コラーゲン7s	5.0±2.2	4.8±1.5	5.6±0.9	5.8±2.2
フェリチン	284±293	271±241	198±62	326±239
PNPLA3				
CC	27	16	1	0
GC	87	37	4	1
GG	85	33	2	2
ND	6	4	0	0

表2

	Matteoni 123 (n=198)	Matteoni 4 (n=108)	P
性別 (M/F)	116/82	50/58	0.039
年齢	47±15	54±15	<0.001
BMI	27±5	28±5	0.135
HLA			
CC	129	77	0.719
TC	60	28	
TT	5	2	
ND	2	1	
HLA			
C	318	182	0.3651
T	70	32	
NO			
PNPLA3			
CC	33	10	0.314
GC	81	47	
GG	74	48	
ND	8	2	
NAS	3.3±1.4	4.0±1.2	<0.001
Plt	24±6	19±6	<0.001
AST	50±32	72±127	<0.001
T-Bil	0.76±0.36	0.83±0.35	0.067
Alb	4.6±0.4	4.4±0.4	0.001
IV型コラーゲン7s	4.8±1.6	5.4±2.5	0.043

表3

	Matteoni 12 (n=92)	Matteoni 34 (n=214)	P
性別 (M/F)	52/40	114/100	0.619
年齢	47±16	51±15	0.071
BMI	26±4	28±5	<0.001
HLA			
CC	63	143	0.146
TC	26	62	
TT	1	6	
ND	0	3	
HLA			
C	152	348	0.6353
T	28	74	
ND			
PNPLA3			
CC	22	21	0.002
GC	39	89	
GG	25	97	
ND	4	6	
NAS	2.3±0.9	4.1±1.1	<0.001
Plt	25±6	21±7	<0.001
ALT	68±54	90±61	<0.001
IV型コラーゲン7s	4.9±1.9	5.0±2.1	0.447

表4

	F0 (n=67)	F1234 (n=241)	P
性別 (M/F)	40/27	127/114	0.309
年齢	46±16	51±15	0.027
BMI	26±5	28±5	<0.001
HLA			
CC	38	168	0.022
TC	25	65	
TT	2	5	
ND	0	3	
HLA			
C	101	401	0.0881
T	29	75	
ND	0	3	
PNPLA3			
CC	17	27	0.011
GC	25	104	
GG	22	100	
ND	1	9	
NAS	2.3±1.1	3.9±1.2	<0.001
Plt	25±6	22±7	0.001
ALT	64±57	88±60	<0.001
IV型コラーゲン7s	4.9±1.9	5.0±2.0	0.376

表5

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 26指107

研究課題名：非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)患者における疾患感受性遺伝子候補としてのHLAハプロタイプ解析-肝疾患診療連携拠点病院のネットワークを通じた大規模な遺伝子解析への展開-

主任研究者名：柳瀬 幹雄

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Hepatitis B virus vaccination-related seroprevalence among health-care personnel in a Japanese tertiary medical center.	<u>Yanase M.</u> , et al.	Hepatol Res.	46(13):1330-1337	2016
Generalized granuloma annulare successfully treated with narrowband ultraviolet B and anti-hepatitis C virus therapy.	Mikami E, <u>Yanase M.</u> , et al.	J Dermatol.	43(8):975-7	2016
Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial.	Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, <u>Yanase M.</u> , et al.	Lancet Infect Dis.	15(6):645-53	2015
Deficiency of eNOS exacerbates early-stage NAFLD pathogenesis by changing the fat distribution.	<u>Nozaki Y.</u> , et al.	BMC Gastroenterol.	15(1):177. doi: 10.1186/s12876-015-0409-9	2015
Usefulness of Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Hemochromatosis with Severe Hepatic Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Case Report.	<u>Nozaki Y.</u> , et al.	Intern Med.	55(17):2413-7	2016

研究発表及び特許取得報告について

Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease: Multicenter survey.	Tokushige K, Hyogo H, Nakajima T, Ono M, Kawaguchi T, Honda K, Eguchi Y, <u>Nozaki Y</u> , Kawanaka M, Tanaka S, Imajo K, Sumida Y, Kamada Y, Fujii H, Suzuki Y, Kogiso T, Kario Y, Munekage K, Kuromatsu R, Ooeda S, <u>Yanase Y</u> , et al.	J Gastroenterol.	51(6):586-96	2015
--	--	------------------	--------------	------

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
該当なし				

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。