

<特集「消化器内科診療の進歩2022～未来に向けて～」>

非アルコール性脂肪性肝疾患における 遺伝子多型の関与と新規治療

瀬 古 裕 也*

京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学

The Impact of Genetic Background and Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Yuya Seko

*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) はメタボリックシンドロームの肝での表現型であり、特に非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) では肝硬変や肝癌に移行することが知られている。NAFLDの病態には環境要因の他に遺伝的要因が関与していることがわかってきた。このうち最も強い影響を及ぼすものがPatatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) 遺伝子多型である。PNPLA3のリスクアレルであるG保因者は肝の脂肪化、炎症、線維化だけではなく肝細胞癌のリスクを伴うことが報告されている。また、近年複数の遺伝子多型を組み合わせたリスク分類が試みられている。肥満や2型糖尿病のコントロールと合わせて遺伝的要因を考慮したスクリーニング、及び治療戦略の確立が必要である。現在、NAFLDに対する薬物治療として確立されたものはない。糖尿病治療薬であるGLP-1受容体作動薬により肝機能のみならず、肝線維化、脂肪化を改善することが報告された。現在GLP-1受容体作動薬を含めた多数の臨床研究が進行中であり今後NAFLDに対する治療法が発展することが期待される。

キーワード：NAFLD, NASH, PNPLA3, GLP-1受容体作動薬。

Abstract

The Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and Non-alcoholic steatohepatitis (NASH), a severe form of NAFLD, can lead to advanced hepatic fibrosis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC). Both environmental and genetic factor have impact to pathology of NAFLD. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) polymorphism is known to be the most powerful genetic factor to NAFLD. Recently, the combination of several genetic factors can predict the development of HCC more precisely.

令和4年2月21日受付 令和4年2月24日受理

*連絡先 瀬古裕也 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地

yuyaseko@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.131.06.469

Further research about genetic background is needed to figure out the pathology of NAFLD and establish therapeutic strategy. There is no established pharmacological therapy of NAFLD. The glucagonlike peptide 1 receptor agonists (GLP-1A), one of the anti-diabetes drugs, is expected to be a new treatment of NAFLD. Several large-scale clinical trials of NAFLD treatment are proceeding.

Key Words: NAFLD, NASH, PNPLA3, GLP-1 agonist.

はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) はメタボリックシンドロームの肝臓での表現型とされている。NAFLDは肝臓への脂肪沈着のみを認める非アルコール性脂肪肝 (NAFL) と壊死・炎症、線維化を伴い肝硬変や肝細胞癌への進展をきたす可能性のある非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) とに大別されるが、NAFLからNASHへ進行することも知られている。NAFLD発症、そしてNASHへの進展、発症には様々な要因が複合的に寄与していることが示唆されているが詳細はまだ明らかではない。しかし、大きく分けて環境要因と遺伝的要因があると言える。

NAFLDの発症に関与する環境要因としては糖尿病や脂質異常症、肥満などのメタボリックシンドロームが挙げられる。メタボリックシンドロームとNAFLDを繋ぐ因子としてインスリン抵抗性が存在するが、近年さらに腸内細菌叢の変化などの様々な環境要因がNAFLDの病態に関与する可能性が示唆されている。

一方、NAFLDにおける遺伝的要因の研究は家族集積性や双子研究によりすすめられてきた。Loombaらは一卵性双生児と二卵性双生児を比較した研究を行い、肝線維化進展や肝脂肪化の程度が一卵性双生児において有意に一致している割合が高いことを報告しNAFLDは遺伝的疾患であるとした¹⁾。現在では網羅的な解析によって検出された遺伝子多型 (Single nucleotide polymorphism: SNP) によってNAFLDの病態が異なることが知られている。

NAFLDにおける遺伝子多型の影響

NAFLDの有病率は、East Asian Indianで最も高く、Hispanic, Asian, Caucasianと続いている。

また肥満患者のすべてがNAFLDに進展するわけではなく、NAFLDのなかでNASHの占める割合は20%程度とされ、病態発生と進展の双方に遺伝的要因が関与していることが示唆される。さらにアジアにおいては非肥満のNAFLDが問題となっているがここにも遺伝的要因が影響していると考えられている。

2003年にヒトゲノム計画によるDNAの全塩基配列解析が終了し、多くの疾患の発症や進展に関連する遺伝子の研究が展開されている。NAFLD関連遺伝子の探索にもゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study (GWAS)) が用いられてきた。GWASとはあらかじめ設定された多数の遺伝子多型の割合を、疾患群と対照群において網羅的に比較し、疾患関連遺伝子多型を見つけ出す手法である。この手法は疾患感受性だけでなく薬剤に対する感受性に関する遺伝子多型の解析にも用いられる。GWASは“hypothesis-free method”ともいわれるようにこれまで報告されていない遺伝子の関与を見出すことができる一方、抽出された遺伝子多型がどのような機能をもつのか、病態にどのような経路で寄与しているか明らかにならないことも多い。また、GWASの問題点としては対象となる人種などコホートの違いにより結果が左右されるという点がある。2008年にRomeoらが2051人を対象としてMRIで測定した肝脂肪化とPatatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) 遺伝子多型 (rs738409: C>G) が強く相関していることを示した²⁾。その後国内外で様々な人種と表現型を対象として行われたGWASの多くにおいて、PNPLA3は肝脂肪化、肝線維化、NAFLDに寄与する遺伝子多型として確認されてきた。日本人を対象として行われたGWASはこれまで2報報告されている³⁾⁴⁾。

Kawaguchiらは529人のNAFLD患者と932人の対照群とでGWASを行った。脂肪化に加え、炎症、線維化、マロリー・デンク体をもつMatteoni type4と*PNPLA3*遺伝子多型は強い相関を認めた。(p = 1.7x10⁻¹⁶, OR = 2.18) さらにGWAS以外の手法でも, transmembrane 6 superfamily 2 (*TM6SF2*), hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 13 (*HSD17B13*)などの遺伝子多型がNAFLD関連遺伝子多型として確認されている⁵⁾。

*PNPLA3*とNAFLD

2008年の報告以来*PNPLA3*遺伝子多型はNAFLD関連遺伝子の中でも最も強い影響を及ぼすものとして検討が続けられてきた。*PNPLA3*遺伝子がコードするadiponutrinは肝臓と網膜で特に発現が多い。肝臓内では肝細胞と肝星細胞の主に脂肪滴の膜に局在する。148Iの*PNPLA3*は脂肪滴において中性脂肪, リン脂質, retinylestersのリモデリングに関わっている。I148M変異体ではこの酵素活性が低下するため, 脂質のリモデリングが行えず肝脂肪化につながる。また, I148M変異体はubiquitin-proteasomeやautophagyによる分解を免れ, 共通のco-factor (1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase)を*PNPLA2*と競合することで, 脂質代謝に重要なadipose triglyceride lipaseの活性を低下させ脂肪肝の発症に影響を及ぼす⁶⁾。148Iでは肝星細胞

でのretinol産生が細胞外基質のリモデリングを促進し, 肝線維化に防御的に働く。しかしI148Mではretinol産生低下が肝星細胞の増殖能を高め炎症性細胞のmigrationを促進することで肝線維化進展へとつながる。

自験例では肝生検にて診断したNAFLD238例において6.1年の観察期間中10例の肝発癌を認めた。肝発癌に寄与する因子を検討すると, 肝線維化stage ≥ 3 (hazard ratio, 24.4; p = 0.011)に加え*PNPLA3* GG型 (hazard ratio, 6.36; p = 0.011)が有意な因子として抽出された⁷⁾。(図1)メタアナリシスでは*PNPLA3*のリスクアレルのNASH発症に対するオッズ比はヘテロ接合体で1.75, ホモ接合体で4.44と報告されている⁸⁾。*PNPLA3*遺伝子多型のリスクアレルの保有率は欧米のCaucasianにくべて日本では高い事が知られている。*PNPLA3*遺伝子多型は肥満や糖尿病, 脂質異常症とは関連が強くないとされている。実際アジア人では非肥満(BMI < 25kg/m²)でもNAFLDの有病率は低くなく, 我々の検討でも*PNPLA3* Gアレルが非肥満NAFLDの発症に強く関連することを見出している⁹⁾。一方*PNPLA3*遺伝子多型によりNAFLDの治療効果にも差があることが報告されている。*PNPLA3* GG保因者とCC保因者に対して食事療法を行ったところ, 体重の減少量は変わらなかったもののGG保因者ではCC保因者に比して有意に肝脂肪化の低下を認めた¹⁰⁾。この結果がどのように病態を

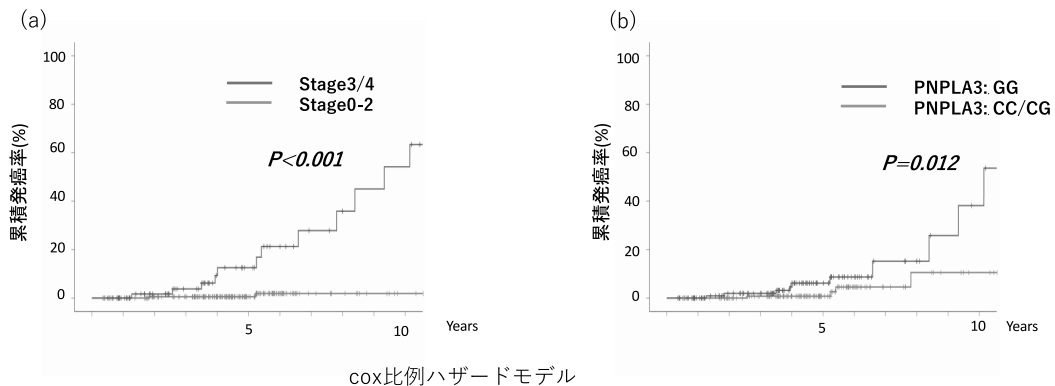


図1 (a) NAFLD患者における肝線維化別累積肝発癌率 (b) *PNPLA3*遺伝子多型別累積肝発癌率

反映しているかは不明であるが治療法の選択、治療指標の設定、予後への影響についての検討が必要である。

PNPLA3以外のNAFLD関連遺伝子とそれらの組み合わせ

GWASを含めたこれまでの検討で、PNPLA3遺伝子多型以外にも複数の遺伝子がNAFLD疾患関連遺伝子として注目されている。

TM6SF2は肝臓からの脂質分泌に関わる遺伝子であり、その遺伝子多型(rs58542926: C>T)がNAFLD/NASHの発症、線維化進展に関わることが報告された。しかしこれまで日本人を対象とした検討ではTM6SF2とNAFLDの病態の関連は報告されていない。これはおそらく、TM6SF2 E167K変異の保因者が日本人では少数であることが原因の一つであると考えられる。TM6SF2 Tアレルは肝臓からのvery low density lipoprotein (VLDL)の分泌を抑制する。E167K変異は中性脂肪からapolipoproteinB100への分解機能の低下をきたし、肝細胞内の中性脂肪の貯留と血中のlipoproteinの低下を生じる。その結果E167Kの保因者はNAFLDのリスクは高まるが心血管イベントのリスクは約40%低下するといわれている¹¹⁾。一方CアレルではVLDLの分泌を促進するため肝内の脂肪化は軽減するものの、脂質異常症の原因となる。

HSD17B13は性ホルモンの代謝に関わる遺伝子群の一つである。肝機能異常に関わるGWASによって見出され、マイナーアレルの保有者ほど肝機能異常の割合が少ないことが報告された¹²⁾。HSD17B13もPNPLA3同様肝特異的な脂肪滴関連蛋白である。未だそのNAFLDに対する機能には未解明の部分が多いが、splice variantによって活性が低下すると肝脂肪化は悪化するが、慢性炎症、肝線維化に対しては保護的に作用することがわかっている。

これらの遺伝子多型はNAFLDの発症、進展に影響するが、環境要因もありPNPLA3も含め単一遺伝子ではその予測能は十分でない。これらの遺伝子多型の間には相関関係はないことが確認されており、複数の遺伝子多型を組み合わせ

ることでより高い精度で病態進展を予測する試みがなされている。

海外からはPNPLA3を中心に、TM6SF2、HSD17B13を組み合わせてスコアリングすることで線維化進展例、肝硬変例、肝臓に至るリスクを評価できると報告されている¹³⁾。我々はPNPLA3と関連のあるHSD17B13を組み合わせた解析を行なった。Stage3以上の線維化進展例を予測する上で、HSD17B13メジャーホモ群では、PNPLA3 GGとCC/CGの間に有意差はなく、多変量解析でもPNPLA3 GGは線維化進展例を予測する有意な因子としては抽出されなかった¹⁴⁾。このことからHSD17B13に変異があると、PNPLA3 GGの線維化進展へのインパクトが減弱すると考えられる。

NAFLDに対する薬物治療戦略

NAFLDにおいて肝線維化は予後を規定する重要な因子である。米国のNAFLD患者における大規模予後調査によると、死因は心血管イベント、悪性腫瘍、肝硬変の順であった。さらに予後に寄与する因子として肝線維化のみが有意とされた¹⁵⁾。本邦では1398人の肝生検で診断されたNAFLD患者における予後調査において、肝線維化の程度は肝疾患関連イベント（肝臓、食道静脈瘤、肝不全）に寄与するが、予後には関与しないと報告がなされている¹⁶⁾。その理由として海外に比べて心血管イベントが少ないことや、救命率が高いことが考えられる。いずれにしてもNAFLDの治療においては肝線維化の改善が目標とされる。

NAFLDは病理学的な診断を背景とした疾患群であり、その臨床病態は多岐にわたる。そのため統一した治療は食事運動療法のみであり、薬物療法の開発には難渋している。薬物治療では、糖尿病や脂質異常症を合併するNAFLDにおけるものが注目されている。

糖尿病合併NASHにおけるプラセボを対象としたランダム化比較試験において、ピオグリタゾン¹⁷⁾は肝脂肪化と炎症を有意に低下させた。Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 受容体は近位尿管に存在し尿からの糖の再吸収に関

与している。SGLT2阻害薬はこの働きを阻害することで、インスリン非依存的に糖を尿中に排泄する。SGLT2阻害薬は少数例の前向き試験において肝機能改善効果や脂肪肝の減少効果が報告されており、NAFLD/NASH診療ガイドラインでも推奨されている。今後多数例での肝線維化改善効果の確認が待たれる。またSGLT2阻害薬には心保護作用が報告されており海外からの大規模前向き研究では心血管イベントのリスクを低下させるという報告が相次いでいる。NAFLDにおいても重要な心血管イベント予防の意味でも重要な治療法であると言える。

インクレチンは食物摂取後に小腸から分泌されてインスリン分泌を促進させる。Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) はインクレチンの一種であり上部消化管運動を抑制し、食物の排泄遅延作用がある。GLP-1受容体作動薬は食欲低下による体重減少効果により米国において肥満症に対する適応を得ている。LEAN-studyではNASHに対するliraglutideの治療効果を組織所見を含めて検討している。liraglutideを投与された群では、肝線維化が悪化した割合が有意に低値であり39%でNASHの改善が見られた¹⁸⁾。GLP-1受容体作動薬もSGLT2阻害薬と同様に心血管イベント抑制効果が示されている。GLP-1受容体作動薬の肝機能改善効果の機序が、食欲抑制効果によるものであるか、肝細胞に直接作用するかは定かではない。注射薬であるというデメ

リットはあるが肝組織所見改善のエビデンスがありSGLT2阻害薬にはない食欲抑制効果があるため有効な治療法として期待される。

NAFLD/NASHに対する新規治療の開発

NAFLD/NASHに対する臨床研究は現在多数進行中である。これらの試験では肝線維化の改善、もしくは増悪を伴わないNASHの改善がエンドポイントとして設定されている。対象となるのは多くが肝線維化stage2以上のNASHであり一部では肝硬変を対象としたものもある。これまでもElafibranor (ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) α/δ アゴニスト), Selonsertib (apoptosis signaling kinase 1), Cenicriviroc (C-Cケモカイン受容体2型/5型拮抗薬), などが第3相試験まで進んだものの十分な効果が得られず開発中止となっている。現在第3相試験の段階にあるのは、Obeticholic acid (FXRアゴニスト), Resmetirom (THR- β アゴニスト), Aramchol (SCD1阻害剤), Semaglutide (GLP-1受容体アゴニスト), Lanifibranor (PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ アゴニスト) などである。(図2)

Obeticholic acidは2019年に一度申請されていたが、肝線維化改善が得られた患者は限られており、高率で搔痒が確認されたため承認されなかった。日本でもSemaglutideの治療が進行中であり結果が待たれる。他にも第2相試験が多数進んでいるがインクレチン製剤と他剤を組み

Agent	Target	Trial
aramchol	SCD1 inhibitor	ARMOR, F2-3
resmetirom	THR β agonist	MAESTRO-NASH, F2-3
obeticholic acid	FXR agonist	REGENERATE, F1-3
belapectin	Galectin-3 inhibitor	NAVIGATE, F4
lanifebranor	PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ agonist	NATiV3, F2-3
semaglutide	GLP1-RA	ESSENCE, F1-3

図2 現在進行中のNAFLDに対する第3相試験

合わせたものが多く、体重減少効果や代謝調整、炎症抑制を通じて肝線維化改善を目指している。今後数年の間にこれらの結果が報告され、NAFLD治療に貢献することが期待されている。

おわりに

NAFLDの発症、病態進展には*PNPLA3*をはじめとする遺伝的要因が関与していることは明らかである。しかし同時に環境要因も存在することからたとえ遺伝的にリスクが低くてもNAFLD/NASHのリスクがなくなるわけではない。今後GWASや横断研究で得られた遺伝子の

機能解析をすすめることでさらにNAFLDの病態解明が進められることが予想される。さらにNAFLD治療の基本は食事療法、運動療法であるが、日常臨床では糖尿病治療薬や脂質異常症薬にNAFLDに対する効果が報告されてきている。また新規治療の開発試験も盛んに行われている。今後は遺伝的要因の詳細な解析により治療の個別化や適切なサーベイランス方法が開発されることが期待される。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Loomba R, Schork N, Chen CH, Bettencourt R, Bhatt A, Ang B, Nguyen P, Hernandez C, Richards L, Salotti J, Lin S, Seki E, Nelson KE, Sirlin CB, Brenner D; Genetics of NAFLD in Twins Consortium. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology*, 149: 1784-1793, 2015.
- 2) Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in *PNPLA3* confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*, 40: 1461-1465, 2008.
- 3) Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A, Matsuo K, Takahashi M, Takamura T, Yasui K, Saibara T, Hashimoto E, Kawanaka M, Watanabe S, Kawata S, Imai Y, Kokubo M, Shima T, Park H, Tanaka H, Tajima K, Yamada R, Matsuda F, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Genetic polymorphisms of the human *PNPLA3* gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One*, 7: e38322, 2012.
- 4) Kitamoto T, Kitamoto A, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Teranishi H, Mizusawa S, Ueno T, Chayama K, Nakajima A, Nakao K, Sekine A, Hotta K. Genome-wide scan revealed that polymorphisms in the *PNPLA3*, *SAMM50*, and *PARVB* genes are associated with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in Japan. *Hum Genet*, 132: 783-792, 2013.
- 5) Anstee QM, Darlay R, Cockell S, Meroni M, Govaere O, Tiniakos D, Burt AD, Bedossa P, Palmer J, Liu YL, Aithal GP, Allison M, Yki-Järvinen H, Vacca M, Dufour JF, Invernizzi P, Prati D, Ekstedt M, Kechagias S, Francque S, Petta S, Bugianesi E, Clement K, Ratziu V, Schattenberg JM, Valenti L, Day CP, Cordell HJ, Daly AK; EPoS Consortium Investigators. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *J Hepatol*, 73: 505-515, 2020.
- 6) Trépo E, Valenti L. Update on NAFLD genetics: From new variants to the clinic. *J Hepatol*. 72: 1196-1209, 2020.
- 7) Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, Hara T, Okajima A, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Kanemasa K, Yasui K, Imai S, Shimada K, Itoh Y. Development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: Association between *PNPLA3* genotype and hepatocarcinogenesis/fibrosis progression. *Hepatol Res*, 10, 2020.
- 8) Carlsson B, Lindén D, Brolén G, Liljeblad M, Bjursell M, Romeo S, Loomba R. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 51: 1305-1320, 2020.
- 9) Nishioji K, Mochizuki N, Kobayashi M, Kamaguchi M, Sumida Y, Nishimura T, Yamaguchi K, Kadotani H, Itoh Y. The Impact of *PNPLA3* rs738409 Genetic Polymorphism and Weight Gain ≥ 10 kg after Age 20 on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese

- Japanese Individuals. *PLoS One*, 20;10: e0140427, 2015.
- 10) Sevastianova K, Kotronen A, Gastaldelli A, Perttilä J, Hakkarainen A, Lundbom J, Suojanen L, Orholm-Melander M, Lundbom N, Ferrannini E, Rissanen A, Olkkonen VM, Yki-Järvinen H. Genetic variation in PNPLA3 (adiponutrin) confers sensitivity to weight loss-induced decrease in liver fat in humans, *Am J Clin Nutr*.94: 104-111, 2011.
 - 11) Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, Motta BM, Kaminska D, Rametta R, Grimaudo S, Pelusi S, Montalcini T, Alisi A, Maggioni M, Kärjä V, Boren J, Käkelä P, Di Marco V, Xing C, Nobili V, Dallapiccola B, Craxi A, Pihlajamäki J, Fargion S, Sjöström L, Carlsson LM, Romeo S, Valenti L. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology*, 61: 506-514,2015.
 - 12) Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, Xin Y, Schurmann C, Stevis P, Liu Y, Kozlitina J, Stender S, Wood GC, Stepanchick AN, Still MD, McCarthy S, O'Dushlaine C, Packer JS, Balasubramanian S, Gosalia N, Esopi D, Kim SY, Mukherjee S, Lopez AE, Fuller ED, Penn J, Chu X, Luo JZ, Mirshahi UL, Carey DJ, Still CD, Feldman MD, Small A, Damrauer SM, Rader DJ, Zambrowicz B, Olson W, Murphy AJ, Borecki IB, Shuldiner AR, Reid JG, Overton JD, Yancopoulos GD, Hobbs HH, Cohen JC, Gottesman O, Teslovich TM, Baras A, Mirshahi T, Gromada J, Dewey FE. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *N Engl J Med*, 22;378: 1096-1106, 2018.
 - 13) Gellert-Kristensen H, Richardson TG, Davey Smith G, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Stender S. Combined Effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population. *Hepatology*, 72: 845-856, 2020.
 - 14) Seko Y, Yamaguchi K, Tochiki N, Yano K, Takahashi A, Okishio S, Kataoka S, Okuda K, Umemura A, Moriguchi M, Tanaka S, Mori K, Okanoue T, Itoh Y. Attenuated effect of PNPLA3 on hepatic fibrosis by HSD17B13 in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*, 40 (7): 1686-1692, 2020.
 - 15) Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Hafliadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 149: 389-397, 2015.
 - 16) Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, Oeda S, Hyogo H, Kawanaka M, Morishita A, Munekage K, Kawata K, Yamamura S, Sawada K, Maeshiro T, Tobita H, Yoshida Y, Naito M, Araki A, Arakaki S, Kawaguchi T, Noritake H, Ono M, Masaki T, Yasuda S, Tomita E, Yoneda M, Kawada N, Tokushige A, Kamada Y, Takahashi H, Ueda S, Aishima S, Sumida Y, Nakajima A, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Clinical Outcomes in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Multicenter Registry-Based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 17: S1542-3565 00008-8, 2022.
 - 17) Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 355: 2297-2307, 2006.
 - 18) Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 13;387: 679-690, 2016.

著者プロフィール



瀬古 裕也 Yuya Seko

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・助教

略歴：2008年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2008年4月～2010年3月

国立国際医療研究センター内科系専門医

2010年4月～2013年3月

国家公務員共済組合連合会虎の門病院肝臓センター 医員

2013年4月～2017年3月

京都府立医科大学大学院消化器内科学教室

2017年4月～現職

専門分野：肝臓病 非アルコール性脂肪性肝疾患

- 主な業績：1. Seko Y, Moriguchi M, Itoh Y, et al. Hepatitis C virus eradication prolongs overall survival in hepatocellular carcinoma patients receiving molecular-targeted agents. *J Gastroenterol*. 2022 Feb; **57** (2): 90-98.
2. Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y, et al. Effect of pemafibrate on fatty acid levels and liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease patients with dyslipidemia: A single-arm, pilot study. *Hepatol Res*. 2020 Dec; **50** (12): 1328-1336.
3. Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y, et al. Attenuated effect of PNPLA3 on hepatic fibrosis by HSD17B13 in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2020 Jul; **40** (7): 1686-1692.
4. Seko Y, Yano K, Itoh Y, et al. FIB-4 Index and Diabetes Mellitus Are Associated with Chronic Kidney Disease in Japanese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 25; **21** (1): 171.
5. Seko Y, Mizuno N, Itoh Y, et al. Clinical and pathological features of sarcopenia-related indices in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2019 Jun; **49** (6): 627-636.
6. Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y, et al. Combination of PNPLA3 and TLL1 polymorphism can predict advanced fibrosis in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2018 Mar; **53** (3): 438-448.