

平成 22 年 6 月 9 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20890185
 研究課題名（和文） 血清コリンとコリン標識画像診断を用いた非アルコール性脂肪肝の
 新規診断法開発
 研究課題名（英文） Novel diagnostic method of Non-alcoholic steatohepatitis used serum free
 choline score and ¹¹C-choline dynamic PET.
 研究代表者：藤田 浩司（FUJITA KOJI）
 横浜市立大学・附属病院・助教
 研究者番号：30468160

研究成果の概要（和文）：

- （1）血清コリン測定による簡便な非アルコール性脂肪肝の血清診断法の開発
 種々の肝疾患・代謝性疾患を対照とした検討の結果、NASH 病態でのみ特異的に血清遊離コリン値が上昇している事が示された。更に簡便な測定法の開発に努め、現行の LC-mass 法と感度 99.5%以上の相関性を有する HPLC 法での測定系を確立した。
- （2）¹¹C-コリン PET-CT を用いた非アルコール性脂肪肝の超早期確定診断法の開発
 非脂肪肝 8 例/単純性脂肪肝患者 14 例/NASH 患者 16 例における ¹¹C-コリン PET-CT を用いたリン脂質代謝能を測定するパイロットスタディーを行い、前 2 群と比較して NASH 病態でリン脂質代謝能が低下している事を証明した。
- （3）非アルコール性脂肪肝におけるコリン過剰症のメカニズム解明
 単純性脂肪肝から NASH への病態進展に伴いアポ蛋白 B とミクロソーム TG 輸送蛋白の発現量が低下する事で肝臓からの中性脂肪分泌能が低下し、肝臓でのリン脂質代謝能が低下する事で、リン脂質の構成成分であるコリンの肝における利用障害が起り、余剰コリンが血中に蓄積する事で血中コリン値が高値になっている事を証明した。

研究成果の概要（英文）

- 1) The development of novel diagnostic method of Non-alcoholic steatohepatitis used serum free choline score.
 We discovered to exist the abundant free choline (fCh) in serum in the NASH group than other liver disease and metabolic disorder. We established the method of HPLC system which is more convenient than the present LC-mass system.
- 2) The development of novel diagnostic method of earlier stage of Non-alcoholic steatohepatitis used ¹¹C-choline dynamic PET system.
 We performed the pilot study used ¹¹C-choline dynamic PET system to measure liver phospholipid metabolism in 8 non fatty liver, 14 simple steatosis (SS), and 16 NASH. We certified NASH patients occurred the hypoactivity of liver phospholipid metabolism than other two pathogenesis.
- 3) Elucidation of the mechanism of abundant free choline in NASH.
 As a progress from SS to NASH, the hepatic expression of apoB100 mRNA and MTTP mRNA were impaired. And then, VLDL synthesis is impaired in NASH, in spite of the presence of abundant fCh in the serum, as a result of some obstacle in choline utilization.

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 20 年度	1,340,000	402,000	1,742,000
平成 21 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	2,540,000	762,000	3,302,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：非アルコール性脂肪肝炎、肝臓リン脂質代謝、遊離コリン、診断

1. 研究開始当初の背景

非飲酒者の脂肪肝の中には肝炎を経て肝硬変、肝臓癌に至る非アルコール性脂肪肝炎 (NASH: nonalcoholic steatohepatitis) という疾患が認められる。成人の約3-4%が罹患しているにも関わらず、1998年にUSAのNIHで初めて提唱された新興疾患の為、診断法、治療法、予後どれをとっても確立されたエビデンスが無いのが現状である。特に診断や治療効果判定に有効な方法はなく、有効な診断方法の開発は国内外において重要な課題となっている。現在、NASHは肝生検が唯一確定診断を得る方法であるが、肝生検は高侵襲であるうえ、経済的・時間的制約が課せられる事から実際に肝生検が施行され診断確定が得られる症例は氷山の一角とされ、肝生検に代わる簡便で低侵襲な診断方法の開発は急務となっている。我々はNASH病態メカニズムの解析研究を進めるなかでNASH患者の血清中にコリンが多量に存在することを発見し、コリン利用障害がNASHの病態に重要であることを発見し、血清コリン値を測定することで、脂肪肝、脂肪肝炎の診断・治療効果の判定をする方法(特願2006-299978)と、標識コリンによるPETにて肝臓へのコリンの取り込み低下程度が病理組織の重症度と極めてよく相関することから肝生検にかわる診断方法(特願2007-42095)を発明した。

2. 研究の目的

脂肪肝からNASHにおける早期診断、治療効果モニター方法の開発を目指すもので、低侵襲、低コストかつ診断精度の高い肝生検に代わる診断方法の開発を目指すものである。

(1) 血清コリン測定による簡便な非アルコール性脂肪肝炎診断法の開発

現在わが国においては脂肪肝のスクリーニングは血液肝酵素上昇の陽性率が低いいためもっぱら腹部超音波検査(エコー)が行われているが、このエコー検査でさえ肥満者では検査不能例(皮下脂肪のため超音波が肝臓に到達できないため)が多い。本研究では、脂肪肝、脂肪肝炎の1次スクリーニングおよび治療効果のモニター法として血清コリン値の有用性を検討する。具体的には、LC-mass法と現在開発中の血清コリン測定キットを利用して脂肪肝・脂肪肝炎の診断に有効であるか確認する。血清コリン値の臨床上的有用性を検証すると同時に、開発中のキットによ

り簡便・迅速・安価にコリンの測定が可能かあわせて検証する。実用化されれば、国内外を問わず膨大な患者数を考えると市場規模は極めて大きい。

(2) ^{14}C -コリン PET-CT を用いた非アルコール性脂肪肝炎の超早期確定診断法開発

血清コリン値が非アルコール性脂肪肝炎患者で血清高値を示すが、肝臓への取り込みを ^{14}C コリン PETにてダイナミックに解析すると健康人は注射後数分でコリンが肝臓に取り込まれるが、当該患者は取り込みが極端に遅いことをすでにパイロットスタディーで確認している(特許出願済み)。現在本疾患の診断には肝生検がゴールドスタンダードと考えられているが脂肪肝炎は、特に初期では部分的におこるため生検部位によるサンプリングエラーが臨床上問題となっている。今回の研究ではさらにCTと組み合わせた ^{14}C -コリン PET-CTを用いて肝生検以上の感度特異度が得られるかを検討する、この方法は空間分解能が低いPETの弱点を克服するものでもある。 ^{14}C -コリン PET-CTにより、当該疾患の感度特異度は飛躍的に向上するものと考えている。また、 ^{14}C -コリン PET-CTを用いることで疾患を超早期に診断できる可能性が高い。 ^{14}C の放射線被曝は極めて軽微なため放射線被曝が問題となることはない低侵襲検査法である。

(3) 非アルコール性脂肪肝炎におけるコリン過剰症のメカニズム解明

コリンは一般には食事由来がほとんどで、瞬時に肝臓に取り込まれリン脂質の原料となり、最終的にはリポ蛋白として肝臓からコレステロールや中性脂肪とともにVLDL(Very Low Density Lipoprotein)として肝臓から血液中に放出される。血清中のコリンが過剰であることはこれまでの我々の研究で明らかにしてきたことであるが、コリンの肝臓から出口に関しては不明な点が残っており、この点を調べることで非アルコール性脂肪肝炎におけるコリン過剰症が起こる機序のみならず、新しい診断法の開発につながる新知見が得られるかもしれない。具体的には(株)スカイライト・バイオテック社の有するHPLC法(特許出願済み)を用いて非アルコール性脂肪肝炎患者と単純性脂肪肝炎患者、健康人における血液中のVLDLをはじめとする各種脂質分画を解析する。血清コリン値をVLDL値で割ることでさらに診断の特異度感度を向上できることを検討している。

3. 研究の方法

本研究開発を進めるに当たっては、患者のリクルート及びPETによる測定に関しては、横浜市立大学が担当し、簡易血清コリン測定法の開発及び血清脂質の詳細分析に関しては、(株)スカイライト・バイオテックが担当し、それぞれの長所を組み合わせ、効率的に研究開発を実施する。

なお、横浜市立大学では、基礎医学の研究成果を臨床医学に応用・実践するトランスレーショナルリサーチの確立を目的とした先端医科学研究センターを設置しており、本研究開発における橋渡し研究拠点として十分な機能を有しており、円滑な研究開発が遂行可能となっている。

(1) 血清コリン測定による簡便な非アルコール性脂肪肝の血清診断法の開発

初年度では、脂肪肝、脂肪肝の患者のほか、癌(胃がん、大腸がん、食道がん、肝臓がん、すい臓がん等)、糖尿病、高血圧症、高脂血症、単純性肥満、慢性腎不全、狭心症・心筋梗塞、脳卒中などの各種疾患患者を対象に、血清コリン値が変動しているかをLC-mass法及び簡易コリン測定キットを用いて測定を実施する。次年度は、健診受診者2000人以上を対象に、簡易コリン測定キットを用いて血清コリンを測定し、実際の健診現場で活用可能なスクリーニング法であるか検証を実施する。患者血清で、より簡便・迅速・安価にコリンの測定法を開発する。

(2) ^{11}C -コリン PET-CT を用いた非アルコール性脂肪肝の超早期確定診断法の開発

初年度は、 ^{11}C -コリン PET が実際の診断にどの程度有用かを多くの患者(健常人30人、単純性脂肪肝30名、非アルコール性脂肪肝患者80名、肝硬変30名、肝臓がん30名程度)を用いて感度、特異度などの解析を実施する。次年度は、さらにCTと組み合わせた ^{11}C -コリン PET-CT を用いて肝生検以上の感度特異度が得られるかを検討する。

(3) 非アルコール性脂肪肝におけるコリン過剰症のメカニズム解明

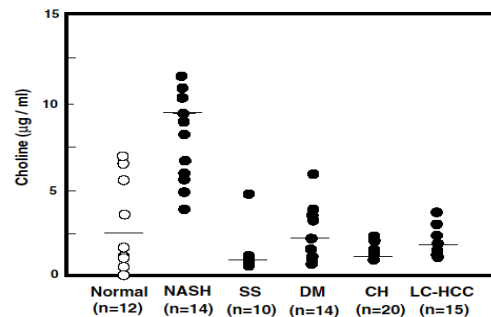
本研究開発で収集された血液サンプルについて、HPLCリポタンパク測定システムを用いてVLDLを初めとする脂質分画を測定し、コリン過剰症と脂質代謝の関係について分析を行い本研究開発で開発される診断法の有用性を立証すると同時に今後の研究開発につながる新知見を得る。

4. 研究成果

(1) 血清コリン測定による簡便な非アルコール性脂肪肝の血清診断法の開発

脂肪肝、脂肪肝の患者のほか、癌(胃がん、大腸がん、食道がん、肝臓がん、すい臓がん、肺がん、乳がん、前立腺がん)、糖

尿病、高血圧症、高脂血症、単純性肥満、慢性腎不全、狭心症・心筋梗塞、脳卒中などの各種疾患患者を対象に、血清コリン値が変動しているかをLC-mass法及び簡易コリン測定キットを用いて測定を実施した(図1)。データの一部を記載したが、NASH病態でのみ特異的に発現亢進している事が示された。



血清コリン値測定は従来よりコリン測定に用いられているLC-mass法というスタンダードな方法を用いて測定したが、この測定法の問題点として、測定に費用・技術・時間を必要とする為、診断マーカーへの応用は非現実的であった。次に血清コリン値簡易測定法の開発に努めた。

簡易測定法の開発を連携研究者である株式会社スカイライト・バイオテックの技術協力のもと行い、現行のLC-mass法と感度99.5%以上の相関性を有するHPLC法での測定系を確立した。この方法はLC-mass法の問題点である費用・技術・時間等の問題を大幅に改善し、健診や人間ドック等の大規模網羅測定も可能となった。

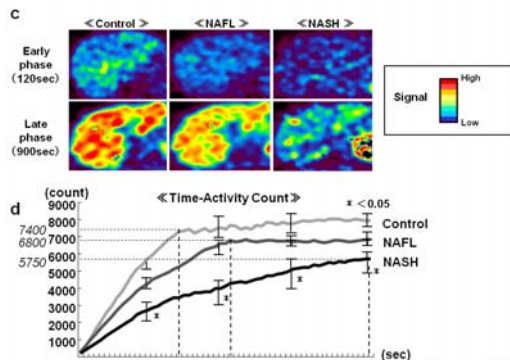
今後の研究目標として、健診受診者2000人以上を対象に、簡易コリン測定キットを用いて血清コリンを測定し、実際の健診現場で活用可能なスクリーニング法であるか検証する事で、患者血清を用いた、より簡便・迅速・安価なコリン測定法の開発を目指す旨を記したが、この目標に関してもNTT東日本関東病院予防医学センターと共同研究提携を組む事に成功し、先方の倫理委員会の承認を先月末に得た事により、人間ドック受診者の同意取得のもと当科研究費負担で無償測定を行う事で年に約2000人程度の測定を見込んでいる。健診受診者を対象に網羅的に血清コリン値を測定し、同時に測定される各種metabolic syndrome関連因子との相同性を調べる他、血清コリン高値例に対して2次検診を勧めるなど潜在NASH患者の拾い上げに有用であるか臨床現場での検証を計画している。

(2) ^{11}C -コリン PET-CT を用いた非アルコール性脂肪肝の超早期確定診断法の開発

^{11}C -コリン PET が実際の診断にどの程度有用かを、多くの患者(健常30人、単純性脂

脂肪肝 30 名、非アルコール性脂肪肝炎 80 名、肝硬変 30 名、肝臓癌 30 名)を用いて感度、特異度などの解析を実施する事を挙げた。

実際の成果としては、目標数には達しなかったものの、肝生検により確定診断の得られた各種病態 (健常人 8 例/単純性脂肪肝炎患者 14 例/NASH 患者 16 例) における ^{11}C -コリン PET-CT を用いたリン脂質代謝能を測定するパイロットスタディーを行い、各種病態毎の肝臓コリン代謝動態を図る事に成功した (図 2)



得られた結果に関して、“ ^{11}C -choline PET を用いた非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の画像診断についての研究” という名称のもと、一般型先進医療をすすめている (承認番号【一般型 20-110】)。

今後の研究目標として、症例数を積み重ねると共に、CT と組み合わせた ^{11}C -コリン PET-CT を用いて肝生検と同等かそれ以上の感度特異度が得られるかを検討する旨を記した。本年度は非アルコール性脂肪肝炎の超早期診断法としての可能性を検討する意味で前向き研究を行い、 ^{11}C -コリン PET-CT での診断後に肝生検を施行する事で診断方法に足りうる感度特異度が得られるか臨床現場での検証を計画している。

(3) 非アルコール性脂肪肝炎におけるコリン過剰症のメカニズム解明

血液サンプルを HPLC リポタンパク測定システムを用いて脂質分画を測定し、コリン過剰症と脂質代謝の関係について分析を行い診断法の有用性を立証すると同時に、肝生検サンプルを用いて肝臓内の種々の脂質代謝因子に関する mRNA/蛋白発現を測定しメカニズム解析に努めた。単純性脂肪肝から NASH への病態進展に伴いアポ蛋白 B とミクロソーム TG 輸送蛋白の発現量が低下する事で肝臓からの中性脂肪分泌能が低下し、肝臓でのリン脂質代謝能が低下する事で、リン脂質の構成成分であるコリンの肝における利用障害が起こり、余剰コリンが血中に蓄積する事で血中コリン値が高値になっている事が証明された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① Fujita K, Nozaki Y, Wada K, Yoneda M, Fujimoto Y, Fujitake M, Endo H, Takahashi H, Inamori M, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Nakajima A. Dysfunctional VLDL synthesis and release is a key factor in non-alcoholic steato-hepatitis (NASH) pathogenesis. **Hepatolgy**. 2009 in press
- ② Yoneda M, Hotta K, Nozaki Y, Endo H, Uchiyama T, Mawatari H, Iida H, Kato S, Fujita K, Takahashi H, Kirikoshi H, Kobayashi N, Inamori M, Abe Y, Kubota K, Saito S, Maeyama S, Wada K, Nakajima A. Association between angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and the occurrence of nonalcoholic fatty liver disease. **Liver Int**. 2009 Mar 3
- ③ Yoneda M, Nozaki Y, Endo H, Mawatari H, Iida H, Fujita K, Yoneda K, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Maeyama S, Hotta K, Nakajima A. Serum Ferritin Is a Clinical Biomarker in Japanese Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Independent of HFE Gene Mutation. **Dig Dis Sci**. 2009 Mar 7.
- ④ Fujita K, Nozaki Y, Wada K, Yoneda M, Endo H, Takahashi H, Iwasaki T, Inamori M, Abe Y, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Nagashima Y, Nakajima A. Effectiveness of antiplatelet drugs against experimental non-alcoholic fatty liver disease. **Gut**. 2008 Nov;57:1583-91
- ⑤ Fujita K, Nozaki Y, Yoneda M, Wada K, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Saito S, Iwasaki T, Terauchi Y, Maeyama S, Nakajima A. Nitric Oxide Plays a Crucial Role in the Development/Progression of Nonalcoholic Steatohepatitis in the Choline-Deficient, l-Amino Acid-Defined Diet-Fed Rat Model. **Alcohol Clin Exp Res**. 2008 Oct 30
- ⑥ Yoneda M, Endo H, Mawatari H, Nozaki Y, Fujita K, Akiyama T, Higurashi T, Uchiyama T, Yoneda K, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Abe Y, Kubota K, Saito S, Kobayashi N, Yamaguchi N, Maeyama S, Yamamoto S, Tsutsumi S, Aburatani H, Wada K, Hotta K, Nakajima A. Gene expression profiling of non-alcoholic steatohepatitis using gene set enrichment analysis. **Hepatol Res**. 2008

- Dec;38(12):1204-12.
- ⑦ Yoneda M, Hotta K, Nozaki Y, Endo H, Uchiyama T, Mawatari H, Iida H, Kato S, Hosono K, **Fujita K**, Yoneda K, Takahashi H, Kirikoshi H, Kobayashi N, Inamori M, Abe Y, Kubota K, Saito S, Maeyama S, Wada K, Nakajima A. Association between PPARGC1A polymorphisms and the occurrence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **BMC Gastroenterol.** 2008 Jun 27;8:27
- ⑧ Yoneda M, Yoneda M, **Fujita K**, Inamori M, Tamano M, Hiriishi H, Nakajima A. Transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD). **Gut.** 2007;56:1330-1
- ⑨ Yoneda M, Mawatari H, **Fujita K**, Iida H, Yonemitsu K, Kato S, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Nozaki Y, Abe Y, Kubota K, Saito S, Iwasaki T, Terauchi Y, Togo S, Maeyama S, Nakajima A. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. **J Gastroenterol.** 2007 Jul;42(7):573-82
- ⑩ **Fujita K**, Yoneda M, Wada K, Mawatari H, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Nozaki Y, Maeyama S, Saito S, Iwasaki T, Terauchi Y, Nakajima A. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, controls progress of nonalcoholic steatohepatitis in rats. **Dig Dis Sci.** 2006 Dec;52(12):3455-64.
- [学会発表] (計 12 件)
- ① **Koji Fujita**, Masato Yoneda, Masahiko Inamori, Hiroyuki Kirikoshi, Tomoyuki Iwasaki, Yasuo Terauchi, Atsushi Nakajima. Nonalcoholic Steatohepatitis~The role of Extrahepatic Nitric oxide~. アメリカ DDW, 2006.5
- ② **藤田浩司**, 米田正人, 野崎雄一, 馬渡弘典, 秋本恵子, 飯田洋, 富本彩子, 遠藤宏樹, 米満恭子, 秋山智之, 藤澤聡郎, 高橋宏和, 阿部泰伸, 稲森正彦, 桐越博之, 窪田賢輔, 齊藤聡, 中島淳. 非アルコール性脂肪性肝炎病態における Nitric Oxide の役割~高脂肪高カロリー食投与肥満モデルマウスにおける検討~. 日本消化器病学会総会; ポスター発表, 2006.10
- ③ **藤田浩司**, 米田正人, 中島淳. 血清コリン測定および 11C-コリン PET-CT を用いた NASH, NAFLD の新しい診断法~肝脂質排出能に着目した NAFLD 診断~. 日本消化器病学会総会; シンポジウム講演, 2007.10
- ④ **Koji Fujita**, Yuichi Nozaki, Masato Yoneda, Masahiko Inamori, Hiroyuki Kirikoshi, Satoru Saito, Atsushi Nakajima. Novel Therapeutic Approach for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) using Antiplatelet Agents in an Animal Model. AASLD, 2007.11
- ⑤ **藤田浩司**, 野崎雄一, 米田正人, 中島淳. 血清コリン測定および 11C-コリン PET-CT を用いた NASH, NAFLD の新しい診断法~肝脂質排出能に着目した NAFLD 診断~. 第 4 回酸化ストレスと肝研究会; ワークショップ招待講演, 2007.11・博多
- ⑥ **Koji Fujita**, Yuichi Nozaki, Masato Yoneda, Hiroki Endo, Hirokazu Takahashi, Masahiko Inamori, Yasunobu Abe, Noritoshi Kobayashi, Hiroyuki Kirikoshi, Kensuke Kubota, Satoru Saito, Atsushi Nakajima. Novel diagnostic approach for NASH using [11C] choline dynamic PET imaging. 2008 年 5 月 20 日 Digestive Disease Week 2008 San Diego, USA
- ⑦ **藤田浩司**, 野崎雄一, 米田正人, 馬渡弘典, 飯田洋, 遠藤宏樹, 秋山智之, 米田恭子, 高橋宏和, 後藤歩, 廣川智, 阿部泰伸, 稲森正彦, 桐越博之, 小林規俊, 窪田賢輔, 齊藤聡, 中島淳. 血小板の NAFLD 病態改善効果- NAFLD 病態モデルラットを用いた検討 - 2008 年 5 月 10 日 日本消化器病学会総会・
- ⑧ **Koji Fujita**, Yuichi Nozaki, Masato Yoneda, Hiroki Endo, Hirokazu Takahashi, Masahiko Inamori, Yasunobu Abe, Noritoshi Kobayashi, Hiroyuki Kirikoshi, Kensuke Kubota, Satoru Saito, Atsushi Nakajima. Novel diagnostic approach for NASH using [11C] choline dynamic PET imaging. 2008/10/21 16th UEGW Oral presentation Vienna, Austria
- ⑨ **藤田浩司**, 野崎雄一, 米田正人, 留野涉, 加藤真吾, 内山崇, 渡辺誠太郎, 馬渡弘典, 飯田洋, 細野邦広, 遠藤宏樹, 高橋宏和, 阿部泰伸, 稲森正彦, 桐越博之, 小林規俊, 島村健, 窪田賢輔, 齊藤聡, 中島淳. 肝ミクロソーム TG 輸送蛋白 (MTTP) が NAFLD 病態進展に与える影響 平成 21 年 5 月 7 日, 第 95 回日本消化器病学会総会・札幌
- ⑩ **藤田浩司**, 野崎雄一, 馬渡弘典, 米田正人, 桐越博之, 齊藤聡, 中島淳. NAFLD 病態における肝ミクロソーム TG 輸送蛋白 (MTTP) が果たす意義 平成 21 年 6 月 4 日 第 45 回日本肝臓学会総会ワークショップ・神戸
- ⑪ 中島淳, 斎藤聡, 桐越博之, 野崎

雄一、**藤田浩司**、米田正人、佐々木裕樹
NASH/NAFLD 診断のための LipoSEARCH® シ
ステムを用いた簡易コリン測定法の開発
平成 21 年 6 月 4 日 第 45 回日本肝臓学
会総会・神戸

- ⑫ **Koji Fujita**, Yuichi Nozaki, Masato Yoneda,
Hiroyuki Kirikoshi, Satoru Saito, Atsushi
Nakajima Dysfunctional VLDL synthesis
and release is a key factor in non-alcoholic
steatohepatitis (NASH) progression 2009/6/2
Digestive Disease Week 2009 Chicago, USA

[図書] (計 5 件)

- ① **藤田浩司**, 米田正人, 野崎雄一, 稲森正
彦, 桐越博之, 齋藤聡, 岩崎知之, 寺内
康夫, 前山史朗, 和田孝一郎, 中島 淳.
非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の病態
進展における iNOS 由来 Nitric Oxide の
役割. **アルコールと医学生物学** 26 巻
Page47-53, 2006
- ② **藤田浩司**, 米田正人, 秋山智之, 池田多
聞, 池田郁子, 藤澤聡郎, 藤澤信隆, 高
橋宏和, 稲森正彦, 阿部泰伸, 桐越博之,
窪田賢輔, 齊藤聡, 中島淳. 肝外性 NO
の NASH 病態進展有力因子の検討.
G. I. Research (0918-9408) 14 巻 4 号
Page416-417, 2006
- ③ **藤田浩司**, 野崎雄一, 米田正人, 稲森正
彦, 桐越博之, 齊藤聡, 中島淳. 血清
Choline 測定による NASH の新しい診断法.
アルコールと医学生物学 27 巻
Page197-202, 2007
- ④ **藤田浩司**, 野崎雄一, 米田正人, 中島淳.
肝脂質排出能に着目した NASH 診断の検
討 ~¹¹C-Choline dynamic PET を用いて
- ⑤ 野崎雄一, **藤田浩司**, 米田正人, 前山史
郎, 中島淳. NAFLD/NASH の診断. 「最新
医学」第 63 巻 9 号; P20-24 (2008)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 7 件)

- ・名称: 脂肪性肝炎の診断及び/又は治療にお
ける血清コリン値の有用性
発明者: 藤田浩司
権利者: 同上
種類: 特願
番号: 2006-299978
国内外の別: 国内
- ・名称: 血液中一酸化窒素代謝物量測定によ
る内臓脂肪量非侵襲的測定法
発明者: 藤田浩司
権利者: 同上
種類: 特願
番号: 2007-107257
国内外の別: 国内

- ・名称: ¹¹C-Choline PET を用いた非アルコ
ール性脂肪性肝障害の診断・評価法
の発明

発明者: 藤田浩司

権利者: 同上

種類: 特願

番号: 2007-42095

国内外の別: 国内

- ・名称: 血中カイロミクロン及び VLDL 測定
による非アルコール性脂肪肝・脂肪
肝炎の重症度判定・モニター法の発
明

発明者: 藤田浩司

権利者: 同上

種類: 特願

番号: 2007-266431、

国内外の別: 国内

- ・名称: 非アルコール性脂肪肝疾患の診断方
法

発明者: 藤田浩司

権利者: 同上

種類: 特願

番号: 2008-008933、

取得年月日: 2008/7/18

国内外の別: 国内

- ・名称: 非アルコール性脂肪肝障害の検査方
法

発明者: 藤田浩司

権利者: 同上

種類: 特願

番号: 2008-188560、

取得年月日: 2008/7/22

国内外の別: 国内

- ・名称: 脂肪性肝疾患の診断方法、診断装置、
診断プログラム、診断薬及び脂肪性肝
疾患用治療薬のスクリーニング方法

発明者: 藤田浩司

権利者: 同上

種類: PCT/JP

番号: 2007-067029

国内外の別: 国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤田 浩司 (FUJITA KOJI)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号: 30468160