

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	消化器血液内科学講座 氏名 長谷川 拓真
<p>(論文題目)</p> <p>Changed Amino Acid in NAFLD and Liver Fibrosis : A Large Cross-Sectional Study without Influence of Insulin Resistance (NAFLD および肝線維症におけるアミノ酸の変化：インスリン抵抗性を除外した大規模横断研究)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) および非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) において、分枝鎖アミノ酸やグルタミン酸などの血清アミノ酸濃度が変化することが報告されている。これらのアミノ酸変化は、肥満や 2 型糖尿病患者などのインスリン抵抗性を有する症例においても認められていることから、これらのアミノ酸変化はインスリン抵抗性により生じていると考えられている。しかし NAFLD や NASH でのアミノ酸変化が、インスリン抵抗性によって生じているものかどうかを検討した報告はほとんどなく、関連性は不明な点が多い。今回我々は脂肪肝、肝線維化における血清アミノ酸濃度を調査し、マッチングによりインスリン抵抗性の排除を行い、正常群と比較、検討を行った。</p> <p>2018 年に岩木健康増進プロジェクトに参加した健常者 1056 人のうち、肝炎ウイルス陽性者や過度なアルコール摂取、脂肪症に関わる薬剤使用歴のある例を除外した 797 人を対象とした。対象者へ超音波エラストグラフィを用い、脂肪肝の定量化となる減衰値 (CAP) と肝硬度 (LS) を測定した。CAP が 237.8 dB 以上の場合を NAFLD と診断し、CAP が 237.8 dB 以上で且つ LS が 7.1 kPa 以上の場合を肝線維化と診断し、正常群、NAFLD 群、肝線維化群の 3 群に分けた。正常群 420 例、NAFLD 群 251 例、肝線維化群 33 例を比較した。血清アミノ酸濃度は液体クロマトグラフィを用いて評価し、3 群間によるアミノ酸変化について検討した。次に HOMA-IR [空腹時血糖 (mg/dL) × 空腹時インスリン (μU/mL) / 405] をインスリン抵抗性の指標として用い、インスリン抵抗性の影響を除外するため HOMA-IR にて 3 群間のマッチングを行い、HOMA-IR の差が 0.12 の範囲で収まるように調整を行った。一致した各群 15 例にて再度アミノ酸濃度を比較、検討した。</p> <p>3 群間の臨床検査成績において HOMA-IR を含め、ほとんどの値で有意差が認められた。またほとんどの血清アミノ酸濃度においても 3 群間にて有意差が認められ、主座標分析においても 3 群間のアミノ酸組成に有意差が認められた。またアミノ酸と HOMA-IR の相関分析では多くのアミノ酸に有意な相関を認めた。次に HOMA-IR によるマッチングを行った各群 15 例に対する比較では、多くの臨床検査成績において有意差が見られなくなった。血清アミノ酸濃度についての正常群との比較でも、同様に多くのアミノ酸に有意差が見られなくなったものの、肝線維化群ではグルタミン酸の有意な上昇、グリシンの有意な低下が認められた。また NAFLD 群ではアラニンの有意な上昇が認められた。</p> <p>本研究の結果では、正常群、NAFLD 群、肝線維化群の間でほとんどの血清アミノ酸濃度に有意差があり、またほとんどの血清アミノ酸濃度がインスリン抵抗性との間に相関関係があることが確認された。しかし、これらのアミノ酸の有意差のほとんどは、イン</p>	

スリン抵抗性によるマッチング後に消失した。このことから、インスリン抵抗性は NAFLD と肝線維化の血清アミノ酸濃度に変化を引き起こした主要因のひとつと考えられた。また、インスリン抵抗性の影響を除外にて、肝線維化群で有意なグルタミン酸の上昇とグリシンの低下を認めたことと、多変量解析でもそれらが、線維化の有意な因子であったことから、グルタミン酸とグリシンはインスリン抵抗性とは独立して、肝線維化の発症に関連する病態生理学的な役割を担っていると考えられた。

グルタミン酸とグリシンは、どちらもグルタチオン合成に関与しているアミノ酸である。グルタチオンは酸化ストレス状態における活性酸素と反応する抗酸化物質であり、NASH の病因に深く関与している。その理由として、NASH 例では肝細胞のミトコンドリアの機能障害が生じることで活性酸素が産生され、酸化ストレスが増加していることが知られている。そのため、過剰に産生された活性酸素によって、抗酸化物質であるグルタチオンの合成が促進される。これにより、グルタチオン合成に関与するグルタミン酸とグリシンの消費量が増加すると考えられる。しかし、合成が促進されたグルタチオンは、血中ですぐに γ -GTPによって再びグルタミン酸に代謝される。また、グルタミン酸はアラニンやアスパラギン酸のアミノ基転移によっても生成される。このような経路により、グルタミン酸が NSAH において上昇する可能性が報告されている。また、グリシンに関しては、グリシンが担う代謝経路はグルタチオン合成に限定されるため、その減少については単純に、グルタチオン合成での消費による影響とする報告がある。我々の研究はこれらの説を裏付けるものであり、また大規模な疫学研究として、肝線維化とアミノ酸との新たな関連を示すものである。

NAFLD 群、肝線維化群で認められたアミノ酸変化の多くはインスリン抵抗性の影響を強く受けているが、肝線維化群で認められたグルタミン酸とグリシンの血清濃度変化は、インスリン抵抗性とは独立して肝線維化の病態に深く関わっている可能性が示唆された。