

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域消化器内科学教育研究分野 氏名木村 昌代
(論文題目) <b>Association between serum <math>\beta</math>-carotene-to retinol ratio and severity of hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease in Japan: A cross-sectional study</b> (非アルコール性脂肪肝性疾患における血中 $\beta$ カロテン・レチノール比と脂肪肝の重症度との関連についての検討)	
<p>背景と目的：</p> <p>近年、我が国では生活習慣の欧米化と高齢化により、肥満人口の増加とともに非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD)が急増している。NAFLD の病態には酸化ストレスが関与しており、これまでの研究では食事性の抗酸化物質としてレチノールや<math>\beta</math>カロテンの関与が示唆されている。しかしながら、一般住民を対象とした臨床研究での報告は少ない。今回の研究では、一般地域住民における血中<math>\beta</math>カロテンとレチノールの比(serum beta-carotene-to-retinol; SC/SR 比)と NAFLD の肝脂肪化との関連性を検討した。</p> <p>研究方法：</p> <p>対象者は、2016 年の岩木健康増進プロジェクト健診への参加者 1,148 人のうち、B 型肝炎ウイルス s 抗原あるいは C 型肝炎ウイルス抗体の陽性者、常習飲酒者、サプリメントを摂取している参加者を除いてデータ解析が可能であった 606 人(男性 208 人、女性 398 人、平均年齢 53 歳)である。臨床的特徴や日常の栄養摂取状況、血液生化学検査、血中レチノールと血中カルテノイドを比較検討した。栄養摂取については簡易型自記式食事歴質問票で評価し、NAFLD の診断は腹部超音波検査によって、4 段階(正常、軽症、中等度、重症)で判定した。</p> <p>SC/SR 比は四分位で検討し、オッズ比の算出には交絡因子(年齢、性別、糖尿病の有無、脂質異常症の有無、高血圧症の有無、body mass index(BMI)、体脂肪率、現在の喫煙、運動習慣、総エネルギー摂取カロリー、飲酒量、レチノール及びカロテノイドの摂取量)で調整してロジスティック回帰分析を用いた。</p> <p>研究結果：</p> <p>対象者 606 人中、128 人(21.1%、男性 58 人、女性 70 人；軽症 71 人、中等度 45 人、重症 12 人)で NAFLD を認めた(NAFLD 群)。肝脂肪化の重症度に男女差はなかった。BMI と体脂肪率、糖尿病、脂質異常症、高血圧症の合併率は、男女とも NAFLD 群で有意に高値であった。女性の方が男性と比較して<math>\alpha</math>及び<math>\beta</math>カロテンを多く摂取していたが、男女ともレチノールやカロテノイドの摂取量は NAFLD の有無で有意差はなかった。</p> <p>男女とも NAFLD 群で、肝胆道系酵素、血糖値、ヘモグロビン A1c、血中インスリン濃度、homeostasis model assessment of insulin resistance、総コレステロール、中性脂肪が高値を示し、high-density lipoprotein(HDL)-コレステロールは低値であった。男性では NAFLD 群と非 NAFLD 群において、レチノールとカロテノイドの血中濃度に有意差はなかった。一方、女性では非 NAFLD 群と比較して NAFLD 群において、血中レチノール濃度が高値を示し、血中<math>\beta</math>カロテン濃度が低値を示した。</p> <p>SC/SR 比は NAFLD の有無に関わらず女性が男性より高値を示し、女性では肝脂肪化が重症化するほど低下するのに対し、男性では肝脂肪化の重症度で変化はなかった。交絡因子で調整後、SC/SR 比の第 4 四分位(高値群)での NAFLD 有病率は、第 1 四分位(低</p>	

値群)の NAFLD 有病率は約 3 分の 2 であった(オッズ比 0.64; 95%信頼区間 0.21-1.92;  $p=0.041$ )。また、SC/CR 比は HDL コレステロールと正の相関を示し、中性脂肪と負の相関を示した。

考察：

$\beta$  カロテンは肝臓内に最も多いカロテノイドでレチノールに変換されるが、その変換率は体内貯蔵量によって変化することから、代謝を把握するには両者の比率が重要と考えられる。これまでの SC/SR 比に関する報告では、医療機関を受診した NAFLD 患者で検討している研究がほとんどであったが、本研究では一般地域住民での検討でも SC/SR 比と NAFLD における肝脂肪化の重症度と関連していた。 $\beta$  カロテンからレチノールに代謝される過程では、 $\beta$  カロテンジオキシゲナーゼやレチノールデヒドロゲナーゼなどが関与しているが、NAFLD 患者ではこれらの一部で酵素活性が変化していることが報告されていることから、本研究の NAFLD 症例においてもこれらの酵素活性の変化が SC/SR 比に影響している可能性が考えられる。

また、SC/SR 比には性差があったことから、NAFLD の病態を解明するためには、 $\beta$  カロテンとレチノール代謝に及ぼす性ホルモンの影響を含めて男女差も考慮する必要があると考えられた。

さらに本研究では SC/SR 比は脂質プロファイルと関連していた。NAFLD において肝臓内での  $\beta$  カロテンとレチノールの代謝変化が、どのように脂質代謝経路に影響しているのか未解明であり、今後の重要な研究課題である。

Limitation として、横断研究であること、肝組織での評価がないことなどが挙げられるが、病院で診療を受けている患者ではなく、一般地域住民における SC/SR 比と NAFLD の関連性を示した点が本研究の意義である。

レチノールを含むビタミン A とビタミン A 前駆物質である  $\beta$  カロテンは食事性の抗酸化物質である。しかも生体内ではビタミン A の 90% が肝臓に貯蔵され、ビタミン A の恒常性を制御していることから、 $\beta$  カロテンとレチノールが肝臓内で重要な役割を担っていると推測される。本研究の結果でも SC/SR 比が肝脂肪化と関連していることが明らかとなり、 $\beta$  カロテンとレチノール代謝は NAFLD の病態に深く関わっている可能性が示唆された。

結語：

NAFLD において SC/SR 比は低値を示し性差が認められた。さらに SC/SR 比は肝脂肪化の重症度や脂質プロファイルに関連していた。