

学位論文の要約 (研究成果のまとめ)

氏 名 宇都宮 大貴

学位論文名 NASH における腸管トランスポーターの変化による長鎖脂肪酸吸収増加

学位論文の要約

非アルコール性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 患者の小腸における食事由来の長鎖脂肪酸 (パルミチン酸) の吸収動態を解析し、NASH の病態との関連性を明らかにした [Utsunomiya H, et al., 2017: 主論文]。対象は肝生検にて診断された NASH 群 73 名と肝疾患のない Control 群 33 名であった。NASH 群は、Brunt stage 1-2 の early NASH (e-NASH) 群 32 名、Brunt Stage 3-4 の advanced NASH (a-NASH) 群 41 名の 2 群に分け評価した。小腸からの食事由来パルミチン酸吸収量を評価するために、安定同位体を標識したパルミチン酸を上部消化管内視鏡を用いて十二指腸に直接投与し、投与後 360 分まで呼気を経時的に採取し、赤外分光計で呼気を測定し、AUC (area under the curve) を求めた。AUC は投与早期 (0-120 分, AUC 0-120 min・%)、投与後期 (120-360 分, AUC 120-360 min・%)、全観察期間 (0-360 分, AUC 0-360 min・%) 毎に評価した。呼気テストは吸収 (門脈とリンパ管) と代謝の影響を受けるため、各因子について更に検討した。リンパ管への吸収は、検査食負荷後に経時的に血清 apolipoprotein B48 (apo B48) 濃度を測定することにより評価した。代謝については、 β 酸化の指標である絶食時の血清 β ヒドロキシ酪酸、 β ヒドロキシ酪酸/遊離脂肪酸比を測定することにより評価した。次に、パルミチン酸吸収変化のメカニズムを明らかにするために、上部空腸生検組織を用いて脂肪酸吸収関連蛋白の発現と局在を RT-qPCR、Western blotting、免疫染色にて検討した。また、脂肪酸トランスポーター CD36 を活性化する消化管ホルモンである GLP2 の血漿濃度を測定した。最後に、食事由来パルミチン酸吸収と NASH の病態との関連性を明らかにするために、AUC と臨床データの相関解析を行った。e-NASH 群において AUC 0-120 min・%、AUC 120-360 min・%、AUC 0-360 min・% は Control 群と比べて増加していた。a-NASH 群では AUC 0-120 min・% のみが Control 群と比べて増加していた。血清 apo B48 濃度は e-NASH 群において投与後 2 時間、4 時間時点で他の 2 群に比べて増加しており、脂質のリンパ管への吸収増加が示唆された。絶食時の血清 β ヒドロキシ酪酸、 β ヒドロキシ酪酸/遊離脂肪酸比は e-NASH 群では Control 群と差はなく、e-NASH 群では

呼気テストへの代謝の影響は少ないことが示唆された。RT-qPCR、Western blotting による検討では CD36 の活性型であるグリコシル化 CD36 と、カイトミクロン合成の律速酵素である MTTP の発現が e-NASH 群、a-NASH 群ともに、Control 群と比べて増加していた。また、血漿 GLP-2 濃度も e-NASH 群、a-NASH 群ともに増加しており、グリコシル化 CD36 増加の要因であることが示唆された。CD36 の組織免疫染色による検討では、e-NASH 群、a-NASH 群において CD36 は腸上皮細胞の刷子縁だけでなく、小腸絨毛内の血管内皮にも強く発現しており、NASH における脂質の門脈吸収増加が示唆された。AUC と臨床データの相関解析では e-NASH 群において、AUC 0-120 min・%は肝臓の脂肪化、線維化と AUC 120-360 min・%は全身のインスリン抵抗性と正に相関した。

以上より、NASH では病初期より食事由来パルミチン酸吸収が増加しており、その変化に空腸の CD36 と MTTP の発現増加が関与していた。腸管の食事由来パルミチン酸吸収増加は肝臓の脂肪化・線維化や全身のインスリン抵抗性といった NASH の病態形成に早期より関与していた。本研究は横断研究であり、食事由来パルミチン酸と NASH の病態の因果関係を証明するものではない。今後、食餌性脂質の吸収変化が NASH の病態に与える影響については動物実験を実施し、更なる検討を行う予定である。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文として既に公表済みである。

主論文：

Utsunomiya H, Yamamoto Y, Takeshita E, Tokumoto Y, Tada F, Miyake T, Hirooka M, Abe M, Kumagi T, Matsuura B, Ikeda Y, Hiasa Y.

J Gastroenterol. 2017 Jan 6. doi: 10.1007/s00535-016-1298-6.