

(第3号様式)

## 学 位 論 文 要 旨

氏 名 宇都宮 大貴

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

---

### 学位論文要旨

#### 【背景と目的】

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は全国で約 1000 万人いると推計され、最も頻度高い肝疾患であり、そのうち 10% は非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を発症して、肝における炎症、線維化を引き起こし肝硬変、肝細胞癌に進展する。しかし、NAFLD 患者から NASH を発症する背景、機序は明らかではない。申請者らは  $^{13}\text{C}$  標識試薬吸収試験を用いて消化管内視鏡下に投与することにより、正確に脂肪酸吸収動態を経時的に解析できる測定系を構築している。脂肪酸の中でも長鎖脂肪酸は肝臓における炎症、酸化ストレス、発癌に関与することから、NASH 病因の 1 つと想定される。しかし、NASH における長鎖脂肪酸の腸管吸収動態を評価した報告はない。本研究では NASH 患者における長鎖脂肪酸の吸収動態を明らかにするとともに、小腸粘膜生検組織を用いて、脂肪酸吸収関連細胞内分子の変化を検討し、NASH の発症および病態との関連について明らかにすることを研究の目的として解析した。

#### 【方法】

##### 1、 $^{13}\text{C}$ 標識脂肪酸試薬を用いた $^{13}\text{C}$ 呼気試験法

愛媛大学臨床倫理委員会にて承認を得た後、健常者群 33 名、NASH 患者 73 名 (線維化 stage 1, 2 : e-NASH 32 名、線維化 stage 3, 4 : a-NASH 41 名) を対象とした。長鎖脂肪酸である  $[1-^{13}\text{C}]$  sodium palmitate を上部消化管内視鏡を用いて十二指腸水平脚に投与し、呼気中の  $^{13}\text{CO}_2$  排出量を経時的に解析した。

##### 2、食餌摂取後の血清 apoB-48 の変化

試験食摂取後、経時的に採血して血清 apoB-48 を血清カイロミクロンの動態の指標として評価した。

##### 3、小腸粘膜組織を用いた脂肪酸吸収関連分子の発現変化と血漿 glucagon-like peptide-2 (GLP-2) の定量

同臨床倫理委員会にて承認を得た後、小腸内視鏡で得た生検検体を用いて、脂肪酸吸収に

関連する細胞内分子の real-time RT-PCR とウエスタンブロットを行った。CD36 を活性化 (glycosylation) する血漿 GLP-2 濃度を各症例で定量した。

#### 4、glycosylated CD36 の免疫組織学的評価

小腸生検検体を用いて、リンパ管、毛細血管、および脂肪酸輸送蛋白である glycosylated CD36 の免疫組織学的評価を行った。

#### 5、脂肪酸吸収量と臨床パラメーター・組織学的肝臓線維化との相関分析

血液検査、非侵襲的画像検査から得られた臨床検査値と脂肪酸吸収量との相関を解析した。さらに、肝生検組織の線維化 stage 毎の脂肪酸吸収量を比較した。

##### 【結果と考察】

- ① NASH 群において、[1-<sup>13</sup>C] sodium palmitate (長鎖脂肪酸) 投与早期 (0-120 分) の <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 呼気排出量は有意に増加した (p<0.01)。e-NASH 群では投与後期 (120-360 分) の <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 呼気排出量は増加したが、a-NASH 群は低下した。
- ② 試験食負荷後の血清 apoB-48 濃度は、e-NASH 群で有意に高値であった (p<0.05)。
- ③ CD36、MTTP の mRNA、glycosylated CD36、MTTP のタンパク発現は NASH 群で有意に増加した。また、血漿中の GLP2 は NASH 群で有意に増加しており、NASH 患者における glycosylated CD36 増加への関与が考えられた。
- ④ NASH 群では血管上皮と絨毛上皮における glycosylated CD36 の増加が見られており、NASH では glycosylated CD36 を介して門脈血管へ直接脂肪酸が流入する経路が想定された。
- ⑤ e-NASH 群では投与早期の <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 排出量と肝脂肪化・線維化に正の相関がみられ、線維化 stage 1 と stage 2 に分けると、投与早期の <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 排出量は stage 2 で有意に増加していた。また投与後期の <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 排出量はインスリン抵抗性に正の相関がみられた。

これらの結果から、e-NASH では長鎖脂肪酸の吸収が増加し、その機序として MTTP 増加を伴うカイロミクロン合成増加と glycosylated CD36 の発現増加の関与が考えられた。特に投与早期の長鎖脂肪酸吸収は肝線維化にともない増加し、吸収経路の変化の影響が考えられた。

##### 【結論】

NASH、とりわけ病初期の NASH において、長鎖脂肪酸の吸収が亢進しており、特に投与早期の亢進が顕著であった。この吸収動態に腸細胞内分子の発現変化、活性型 CD36 の増加が関与し、また、投与早期 (120 分以内) と後期 (120-360 分) での吸収動態変化は、肝脂肪化、肝線維化、インスリン抵抗性と関連していた。NASH の発症、病態形成に長鎖脂肪酸吸収変化が関与している可能性が考えられた。

キーワード (3~5)	非アルコール性脂肪性肝炎、パルミチン酸、カイロミクロン、CD36、MTTP
-------------	---------------------------------------