

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	宇都宮 大貴
審査委員	主査 満田 憲昭 副査 大澤 春彦 副査 藤山 幹子 副査 伊賀瀬 道也 副査 吉田 素平

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

### 学位論文の要旨

#### 【目的】

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) のうち10%は非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を発症して、肝硬変、肝細胞癌に進展する。しかし、NAFLD患者がNASHを発症する背景や機序は明らかではない。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の病因の1つではないかと推定される。そこで、本研究ではNASH患者における消化管からの長鎖脂肪酸の吸収動態と小腸粘膜における細胞内脂肪酸吸収関連分子の変化を明らかにし、NASHの発症および病態との関連について検討することを目的とした。

#### 【結果と考察】

NASH、特に病初期のNASHにおいて、食事由来の長鎖脂肪酸の吸収が増加していることが明らかとなった。また、その変化にはMTTP増加によるカイロミクロン増加と活性型CD36であるglycosylated CD36の発現増加を介した吸収経路の変化が関連し、これらによる脂肪酸吸収増加はインスリン抵抗性や肝臓の脂肪化・線維化などの病態と関連していた。以上より、NASHの発症、病態形成に長鎖脂肪酸の吸収変化が関与している可能性が示唆された。

## 審査結果の要旨

### I 論文の意義について

NAFLD 患者は全国で約 1000 万人いると推計され、最も頻度の高い肝疾患である。そのうちの約 10%は NASH を発症して、肝硬変、肝細胞癌に進展するが、残り約 90%は良性の脂肪肝として経過する。NAFLD から NASH を発症する原因として、申請者らは以前より長鎖飽和脂肪酸の吸収増加による肝臓の炎症や線維化の亢進を疑っていたが、これまで 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かった。そこで今回、上部消化管内視鏡を用いた  $^{13}\text{C}$  標識長鎖飽和脂肪酸吸収試験を実施し、長鎖脂肪酸の吸収動態を経時的に正確に解析した。また、小腸粘膜生検組織を用いて、細胞内脂肪酸吸収関連分子の変化を検討した。その結果、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示唆された。

### II 公開審査会における質疑応答に関するまとめ

本論文の公開審査会は平成28年1月6日に開催された。

申請者は、英語にて、研究の背景、目的、方法、結果について説明したのち、結果に対する考察を加えた。その後審査委員からいくつかの質疑があった。申請者はそれらの質疑に対し、的確に応答した。

主な質疑内容は以下の通りであった。

- ①長鎖飽和脂肪酸吸収試験前の $^{13}\text{C}$ を含む食物の摂取制限はどのようにおこなったか。
- ②NASH被験者における糖尿病患者の割合はどうであったか。
- ③小腸粘膜組織検査において、CD36以外の検討は行ったか。
- ④今後、CD36の中和抗体を用いたNASH治療の可能性は考えられるか。
- ⑤長鎖飽和脂肪酸の摂取を控えるのがNASHの予防になるのか。
- ⑥人間ドックなどで脂肪肝の方を指導するにあたって、NASHの引き金になるような兆候はあるか。
- ⑦CD36の活性化は、何が引き金でおこると考えられるか。また、CD36遺伝子多型と関係しているか。
- ⑧NASHは家族性発症ではないのか。
- ⑨早期NASH (e-NASH) と進行NASH (a-NASH) の病態はどう違うと考えられるか。
- ⑩この検査結果は、単純性脂肪肝とe-NASHの鑑別に使えるか。

### III 公開審査会における審査委員の結論

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。