

Characteristics of hepatic fatty acid compositions in patients with nonalcoholic steatohepatitis

メタデータ	言語: en 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: 金沢大学
URL	http://hdl.handle.net/2297/43547

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文の内容要旨

主論文題名

Characteristics of hepatic fatty acid compositions in patients with nonalcoholic steatohepatitis

Liver International 2015年 掲載予定

専攻部門 環境医科学専攻 恒常性制御学

氏名 山田 和俊

(主任教員 金子 周一 教授)

【背景】最近の研究では肝内に蓄積する脂肪の質が非アルコール性脂肪肝炎(NASH)発症と関連している可能性が示唆されている。今回我々は非アルコール性脂肪肝(NAFLD)患者において、肝組織中の脂肪酸組成を評価するとともに脂肪酸代謝に関連する遺伝子の発現レベルを測定し、NAFLDの病態との関係性について検討した。

【方法】当施設において肝生検を施行され、病理学的にNAFLDと診断された103例(単純性脂肪肝(SS)63例, NASH40例)を対象とした。経皮的肝生検によって得られた肝組織を使用し、肝組織中の脂肪酸を抽出後、ガスクロマトグラフィー法にて脂肪酸の同定と定量を行い、各群での肝湿重量1mgあたりの脂肪酸含有量やその構成比を測定した。また、対象患者のうち65例(SS35例, NASH30例)においてはリアルタイムPCRを施行し、SCD1, ELOVL6, FAS, SREBP-1c, ACC, PPAR α , PPAR γ の7種において肝組織中の遺伝子発現レベルを測定した。これら脂肪酸構成比と患者背景、臨床検査値、肝組織像との関連性について検討した。

【結果】肝組織中の脂肪酸組成に関してはSS群に比べNASH群で、パルミトレイン酸(C16:1n7)の含有量が有意に増加しており、脂肪酸の構成比では、ステアリン酸(C18:0)/パルミチン酸(C16:0)の低下とC16:1n7/C16:0、オレイン酸(C18:1n9)/C18:0の増加を認めた。脂肪酸構成比は肝組織像やインスリン抵抗性とも関連しており、C18:0/C16:0の低下やC18:1n9/C18:0の増加(つまり相対的なC16:0、C18:1n9の増加)はSteatosis scoreの増加やインスリン抵抗性の悪化と、C16:1n7/C16:0の増加(つまり相対的なC16:1n7の増加)はLobular inflammation scoreやHepatocellular ballooning scoreの悪化とそれぞれ関連を認めた。遺伝子の発現レベルにおいては、SS群と比べNASH群でSCD1, ELOVL6, SREBP1c, FAS, PPAR γ の発現が有意に増加していた。肝組織病理所見との関連については、Steatosis scoreと脂肪酸代謝関連遺伝子の発現に有意な相関はみられなかったが、Lobular inflammation scoreはSCD1の発現と正の相関($p<0.01$)を認めた。同様に、Hepatocellular ballooning scoreはSCD1, ELOVL6, SREBP1c, FAS, ACC, PPAR α , PPAR γ の発現とそれぞれ有意な相関($p<0.05$)を認めていた。

【結論】肝組織中の脂肪酸組成や脂肪酸代謝関連遺伝子の発現は SS 群と NASH 群で異なっており, 肝組織像との関連も認めていた. 肝組織中脂肪酸組成の解析を行うことで, C16:0 を基軸とした脂肪酸の代謝経路の変化が SS から NASH への進展に寄与していることが明らかになった. こうした代謝経路の変化の機序を解明することにより, NASH への進展予防を可能にする薬剤の開発が行える可能性が示唆された.