

Ectopic Fat Accumulation and Distant Organ-Specific Insulin Resistance in Japanese People with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

著者	加藤 健一郎
著者別表示	Kato Kenichiro
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
year	2014-09-26
学位授与番号	13301乙第2056号
学位名	博士(医学)
学位授与年月日	2014-09-26
URL	http://hdl.handle.net/2297/42013

doi: 10.1371/journal.pone.0092170



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博乙第 15 号 氏名 加藤 健一郎
論文審査担当者 主査 井上 啓 印
副査 原田 憲一 印
山岸 正和 印

学位請求論文

題 名 Ectopic Fat Accumulation and Distant Organ-Specific Insulin Resistance
in Japanese People with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

掲載雑誌名 PLOS ONE 第 9 巻第 3 号 e92170 頁
平成 26 年 3 月掲載

肝臓や骨格筋への異所性脂肪蓄積は、インスリン抵抗性(IR)を基盤病態とする生活習慣病の発症と密接に関連している。一方、全身に生じる IR は臓器間で不均一であり、インスリン標的臓器における異所性脂肪蓄積と臓器特異的 IR の関係は十分には解明されていない。本論文では、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)患者において、肝臓、骨格筋、脂肪組織における脂肪蓄積の程度と臓器特異的 IR との関連を検討した。

NAFLD 患者 69 名を対象とした。肝組織像の脂肪化スコアと Magnetic Resonance Spectroscopy(MRS)検査で求めた肝細胞内脂肪含量(IHL)の両者により肝脂肪量を、MRS で求めた筋細胞内脂肪含量(IMCL)により骨格筋脂肪量を、生体電気インピーダンス法により体脂肪量を各々定量化した。安定同位体標識グルコースを用いた高インスリン正常血糖クランプ法により、1)内因性肝糖産生から求めた肝 IR 指標(HGP×FPI)、2)骨格筋の糖利用を反映する骨格筋インスリン感受性(IS)指標(Rd)、3)脂肪分解抑制を反映する脂肪組織 IS 指標(%FFA)を各々算出した。

IHL は、肝脂肪化スコアと強く正相関した。

肝脂肪化スコアは、HGP×FPI と正相関するのみならず、Rd と有意に逆相関した。多変量解析を用いて年齢、性別、肥満度を調整しても、肝脂肪化スコアは、HGP×FPI と正に、Rd と負に関連した。さらに、体脂肪量で調整しても、肝脂肪化スコアと Rd の負の関連は有意であった。同様に、IHL は Rd と有意に逆相関し、HGP×FPI とも正相関する傾向を認めた。また、脂肪化スコアで層別に検討すると、正常肝群に比し高度脂肪肝群において、HGP×FPI は有意に高値、Rd は有意に低値であった。一方、IMCL は、骨格筋、肝臓、脂肪組織、いずれの IR/IS 指標とも相関しなかった。また、体脂肪量は、HGP×FPI と正相関、Rd と逆相関したが、%FFA とは相関しなかった。

以上から、肝脂肪化は、肝臓自体の IR のみならず遠隔組織である骨格筋 IS と関連し、全身の IR 形成に中心的な役割を果たしている可能性がある。

本研究は、日本人において、肝臓、骨格筋、脂肪組織における異所性脂肪蓄積と臓器特異的 IR の精密な測定系の確立、ならびに、肝臓を中心とした臓器連関の病態を解明することに貢献する業績として、学位論文に値すると考えられた。