

論文内容要旨

論文題目

Impaired Fatty Acid Metabolism with Mitochondrial β -Oxidation in Chronic Hepatitis C Patients: Evidence by Fasting Test

(C型慢性肝炎患者におけるミトコンドリア β 酸化能の検討—絶食試験による *in vivo* 解析)

責任講座： 内科学第二 講座

氏名： 佐藤 智佳子

【内容要旨】(1,200字以内)

背景と目的：C型慢性肝炎は、長期経過ののちに肝硬変となり、さらに高率に肝細胞癌を合併する。C型慢性肝炎患者では、インスリン抵抗性、脂質代謝異常に伴って、肝細胞の脂肪化が生ずることが報告されている。C型慢性肝炎患者の肝における脂肪変性は、インターフェロン療法の効果を減弱させたり、線維化や発癌を促進することから、重要な問題である。近年、C型慢性肝炎においては、ミトコンドリア β 酸化能の低下が、肝細胞脂肪化の一因となりうるものが、hepatitis C virus (HCV)コア蛋白トランスジェニックマウスやヒト生検肝組織を用いた研究から、明らかとなった。しかしながら、C型慢性肝炎患者の脂肪酸 β 酸化能が、実際に低下しているのか、生体において直接的に証明した報告はない。絶食状態ではミトコンドリア脂肪酸 β 酸化でできるアセチル CoA がケトン体に変換される。申請者はミトコンドリア β 酸化障害の有無を絶食状態のケトン体産生能を調べることにより評価した。

方法：メタボリックシンドロームを伴わないC型慢性肝炎患者30名を対象とした。C型慢性肝炎患者では血清HCVコア抗原の測定と肝生検を行った。水分のみの絶食状態とし、12時間後、15時間後の血清ケトン体値を酵素法で測定し、健常者8名のケトン体値と比較した。

結果：12時間後から15時間後にかけての総ケトン体値の上昇はC型慢性肝炎群では健常者に比し不良であった。12時間後から15時間後にかけての総ケトン体値の変化率は、C型慢性肝炎群では健常者と比べて統計学的に有意に小さかった(129.9 (8.5-577.3) % vs. 321.6 (139.6-405.4) % : $P < 0.01$)。C型慢性肝炎患者において、HCVコア抗原量10000 fmol/L以上の群では、10000 fmol/L未満の群に比べて総ケトン体変化率が有意に小さかった(54.8 (8.5-304.3) % vs. 153.6 (17.1-577.3) % : $P < 0.05$)。また、homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) 2.5以上の群は、HOMA-IR 2.5未満の群に比べて総ケトン体変化率が有意に小さかった(56.7 (8.5-186.7) % vs. 156.4 (33.3-577.3) % : $P < 0.01$)。

考察：絶食状態ではミトコンドリア脂肪酸 β 酸化によりケトン体が生成されるが、C型慢性肝炎の一部の患者でケトン体の産生が不良であったことから、これらの患者ではミトコンドリア β 酸化が障害されていると考えられた。C型慢性肝炎患者の中でもHCVコア抗原量が多い患者でケトン体の上昇が不良であったことから、HCVによりミトコンドリア脂肪酸 β 酸化が障害されていることが示唆された。

結論：C型慢性肝炎患者において、ミトコンドリア β 酸化能が障害されていることが *in vivo* で明らかになった。

平成 22 年 1 月 27 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 佐藤 智佳子

論文題目： Impaired Fatty Acid Metabolism with Mitochondrial β -Oxidation in Chronic Hepatitis C Patients: Evidence by Fasting Test (C型慢性肝炎患者におけるミトコンドリア β 酸化能の検討—絶食試験による *in vivo* 解析)

審査委員：主審査委員

木村 理



副審査委員

本郷 誠治



副審査委員

早 乙 (下)



審査終了日：平成 22 年 1 月 5 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

C型慢性肝炎患者では、肝細胞の脂肪化が生ずることが報告されている。しかしC型慢性肝炎患者の脂肪酸 β 酸化能が実際に低下しているのか、生体において直接的に証明した報告はない。

申請者はミトコンドリア β 酸化障害の有無を絶食状態のケトン体産生能を調べることにより評価した。すなわちメタボリックシンドロームを伴わないC型慢性肝炎患者30名を対象とした。C型慢性肝炎患者では血清HCVコア抗原の測定と肝生検を行った。水分のみの絶食状態とし、12時間後、15時間後の血清ケトン体値を酵素法で測定し、健常者8名のケトン体値と比較した。

その結果12時間後から15時間後にかけての総ケトン体値の上昇はC型慢性肝炎患者では健常者に比し不良であった。12時間後から15時間後にかけての総ケトン体値の変化率は、C型慢性肝炎患者では健常者と比べて統計学的に有意に小さかった (129.9 (8.5-577.3) % vs. 321.6 (139.6-405.4) % : $P < 0.01$)。C型慢性肝炎患者において、HCVコア抗原量10000 fmol/L以上の群では、10000 fmol/L未満の群に比べて総ケトン体変化率が有意に小さかった (54.8 (8.5-304.3) % vs. 153.6 (17.1-577.3) % : $P < 0.05$)。また、homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) 2.5以上の群は、HOMA-IR 2.5未満の群に比べて総ケトン体変化率が有意に小さかった (56.7 (8.5-186.7) % vs. 156.4 (33.3-577.3) % : $P < 0.01$)。

絶食状態ではミトコンドリア脂肪酸 β 酸化によりケトン体が生成されるが、C型慢性肝炎の一部の患者でケトン体の産生が不良であったことから、これらの患者ではミトコンドリア β 酸化が障害されていると考えられた。C型慢性肝炎患者の中でもHCVコア抗原量が多い患者でケトン体の上昇が不良であったことから、HCVによりミトコンドリア脂肪酸 β 酸化が障害されていることが示唆された。以上より、C型慢性肝炎患者において、ミトコンドリア β 酸化能が障害されていることが *in vivo* で明らかになった。

審査会では、C型肝炎患者に比べて健常者が有意に若年であることが問題点として指摘された。健常者と同年代の患者を比較するという案が提示され、若い順に8名の患者を抜き出したが、平均年齢は41.8歳と健常者より有意に高く、年齢をそろえることは困難であった。しかし、ヒト成人では年齢によりケトン体産生に差はないとの文献があり、年齢の差は本研究の結果に影響しないと判断された。さらに、ケトン体の時間的変化が β 酸化を直接反映するのか、また、生検肝組織で β 酸化に関わる酵素の発現などを比較することが可能かどうか問われた。これに対しては、 β 酸化の産物であるアセチルCoAがなければ、ケトン体ができないため、ケトン体は β 酸化を反映すること、本研究での採血時間はケトン体が増加し始める時期にあたるため、ケトン体変化率は反応の初速度を示すと考えられた。

以上、本研究には重要な新知見が含まれており、これらの結論を導く過程について熟慮され、結果に対する十分な考察もなされた。本審査委員会では全員一致して博士(医学)論文にふさわしいものと判断し、合格とした。