

SY2-5 NAFLD 患者の血中フェチュイン A は肝臓線維化と動脈硬化の程度に逆相関する

○鎌田佳宏 (かまだ よしひろ)¹, 竹原徹郎², 三善英知¹
大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学¹, 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学²

【目的】NAFLD/NASH 患者では脳血管疾患の頻度が高いことが近年の疫学的検討により知られている。脳血管疾患はいわば動脈壁の線維化とも言える動脈硬化進展により生じる。NAFLD/NASH 患者で臓器線維化進展の血液バイオマーカーの開発が待望されている。フェチュイン A は肝臓から主に分泌される糖タンパクであり、TGF- β シグナル阻害作用があることが古くから知られている。TGF- β は肝臓線維化のみならず、血管の線維化と言うべき動脈硬化の進展に重要な生理活性物質である。近年、フェチュイン A はインスリン抵抗性を増悪させること、TLR4 の内因性リガンドとして作用することが報告され、再注目されているヘパトカインの一つである。今回肝臓および、血管の線維化に対するフェチュイン A の関与を健診受診者血清を用いて検討し、また不死化肝星細胞株 LX-2 を用いてその機序について基礎的検討を行ったので報告する。【対象と方法】健診受診者のうち腹部エコー検査にて脂肪肝と診断された者のうち 20g/日以上 の飲酒者、ウイルス肝炎マーカー陽性者、その他肝疾患を有する者を除いた 275 名 (男性 151 名, 女性 124 名) を対象とした。動脈硬化の指標として検診時に頸動脈エコー検査にて内臓中膜複合体厚 (IMT) を測定した。血中フェチュイン A は ELISA 法にて測定した。また LX-2 にフェチュイン A と TGF- β を同時、あるいは別々に添加し、シグナルについての検討を行った。【成績】血中フェチュイン A 濃度は血小板数と有意な正の相関、NAFLD fibrosis score, 平均 IMT とは有意な負の相関を示した。多変量解析の結果血中フェチュイン A 濃度は血小板数、NAFLD fibrosis score, 平均 IMT の独立した有意決定因子であった。TGF- β による LX-2 の Smad3 リン酸化、TGF- β およびコラーゲン遺伝子発現をフェチュイン A は抑制した。興味深いことにフェチュイン A は TGF- β の偽受容体である BAMBI の発現を著明に上昇させた。【結論】血中フェチュイン A 濃度は NAFLD 患者の肝臓線維化マーカー、平均 IMT と逆相関した。またフェチュイン A は肝星細胞の TGF- β シグナルを抑制した。フェチュイン A は新たな臓器線維化治療効果判定のマーカーとなりうる可能性が示唆された。

SY2-6 非アルコール性脂肪性肝炎患者における低糖質食事療法介入と免疫能解析

○諸沢 樹 (もろさわ たつき), 近藤泰輝, 下瀬川徹
東北大学大学院消化器病態学分野

【目的】非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は肝臓におけるメタボリック症候群と言われ、近年罹患率が急増している疾患である。NASH 患者の食事は高糖質であることが多く、その治療の基本は食事療法と運動療法であり、摂取する糖質を制限する低糖質食事療法が近年注目されている。また、NASH の病態に免疫細胞が関与していることが数多く報告されており、当科における検討では細胞障害性 T 細胞は減少し制御性 T 細胞は増加していた。本研究では病理組織学的に NASH と診断され、低糖質食事療法を導入した患者において、生化学検査、体組成、免疫学的解析を行い検討した。【方法】病理組織学的に NASH と診断され、低糖質食事療法を導入した 11 症例について検討した。食事療法導入前、導入 1 ヶ月後、3 ヶ月後に関して、血液生化学検査値や In body による体組成の変化について検討した。また、末梢血よりヒト末梢血単核細胞を分離し、BD FACS Canto2 フローサイトメーターを用い、末梢血中リンパ球を 4 系統にわけて免疫学的に検討した。1. mDC1, mDC2, pDC 解析 (CD1c, CD14, CD19, CD86, CD141, CD30, CD304, PD-L1), 2. CD4+Tcells, CD8+Tcells, Tregs 解析 (CD3, CD4, CD8a, CD25, CD127, PD-1), 3. NKcell, NK-Tcell 解析 (CD3, CD16, CD56, NKG2D), 4. MDSCs 解析 (CD11b, CD14, CD16, CD33, PD-L1, HLA-DR)。低糖質食事療法は糖質 40%, 蛋白質 20-25%, 脂質 35-40%, 1600kcal とし、管理栄養士の指導のもと行った。【成績】11 症例全例で導入前と比べ導入 3 ヶ月後には体重や体脂肪量の減少を認めた。同様に全例で AST/ALT 値は減少し、NAFIC スコアの因子である 4 型コラーゲン、フェリチン、インスリン値も低下していた。食事療法導入前の mDC, pDC, 制御性 T 細胞は健常者群より増加傾向を示したが、導入後は経時的に減少する傾向を示した。【考案】栄養素のバランスを変える低糖質食事療法は極端な食事制限を強いることなく、患者にとって継続しやすい治療である。全例で体重減少や肝機能障害の改善を認め、免疫解析では体重減少や生化学検査値の改善とともに免疫細胞のプロファイルが健常者に近づく傾向がみられた。【結語】NASH 患者に対する低糖質食事療法の有用性と病態における免疫細胞の関与が示唆された。