

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	大上 加奈
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論文題目 Risk factors for histological progression of nonalcoholic steatohepatitis analyzed from repeated biopsy cases （繰り返し施行した生検から得られた非アルコール性脂肪肝炎の組織学的進行の危険因子）</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 大 段 秀 樹 印</p> <p>審査委員 教授 有 廣 光 司</p> <p>審査委員 講 師 仙 谷 和 弘</p>			
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>近年、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）とその進行性の病態である非アルコール性脂肪肝炎（NASH）は著増しており、社会問題化している。NASH 患者、特に進行した肝線維症を有する患者は、肝細胞癌および肝臓関連の原因による死亡のリスクが高く、NASH の予後において肝線維症など組織学的増悪を評価することは重要である。NASH の進行の危険因子は多くの横断的研究で検討されているが、縦断的研究での報告は少ない。</p> <p>NAFLD は生活習慣病などの「環境因子」が重要であるが、遺伝的背景も強く関連していることが明らかとなっている。近年ゲノムワイド関連解析により、PNPLA3 をはじめとした NAFLD/NASH に関連する一塩基多型（SNPs）が特定された。しかし、治療に対する反応性との関連は明らかとなっていない。</p> <p>本研究では、2004 年から 2018 年に広島大学病院で繰り返し生検を受けた 80 人の NASH 患者を対象として、NASH 患者の組織学的進行に関与する身体的、生理学的所見などの臨床因子を検討し、NASH 関連 SNP における治療に対する反応との関連を分析した。</p> <p>NASH の組織学的診断は Matteoni 分類により行い、組織学的増悪については Brunt 分類の fibrosis stage と NAFLD activity score (NAS) により判断した。ALT、AST、GGT などの生化学マーカーの反応は、ベースラインから 30%以上の減少と定義し、HbA1c 増加は 6.5%へ達するか 0.2%以上の増加と定義した。SNP ジェノタイプピングはインベーターアッセイで実施した。</p> <p>患者背景として 80 人のうち、45 人が男性、35 人が女性であり、平均年齢は 61 歳、1 回目の生検から 2 回目の生検までの期間の平均は 931 日であった。54 人は stage1-2 の軽度の線維症があり、26 人は stage3-4 の進行した線維症を有していた。27 人は耐糖能異常があり、39 人は糖尿病に罹患していた。42 人が高血圧、71 人が脂質異常症、23 人が高尿酸血症と診断された。</p> <p>組織学的変化については、線維化の進行 22.5%、変化なし 55.0%、線維化改善 22.5%であった。NAS は増悪 12.5%、変化なし 26.3%、改善 61.3%であった。組織学的進行症例と非進行症例に関連</p>			

する要因の検討では、生化学データではAST、ALTは両群で減少したが、進行例では改善率は低かった。HbA1c、空腹時血糖は組織学的進行と共に増加した。多変量解析により、組織学的進行の危険因子としてALT non-responder（responderを30%以上の改善、または正常範囲までの減少とした）とHbA1cの増加が同定された。

さらに、既報のNASHと関連する12SNPについて検討したところ、今回の検討ではPLPLA3などのSNPとの間に組織学的進行との関連は認められず、TNF α 関連遺伝子であるrs1799964遺伝子型のみが有意な関連を認めた。多変量解析により、rs1799964リスクアレルを有すること、ALT non-responder、およびHbA1cの増加がNASH患者の組織学的進行に寄与する独立した危険因子として特定された。この3因子を組み合わせることで組織進行率の予測率は上昇し、良好なAUC-ROC値が得られた。この結果の妥当性はcross-validationにより確認した。

NASH患者においてALT値は炎症、内臓脂肪、線維症に関連があると報告されているが、ALT値のみでは肝線維症を予測することは困難である。しかし、日常診療でALT値の経過が治療を進める上で参考になる可能性がある。また、糖代謝異常は肝線維症例の重要な特徴であり、それぞれ原因であり結果でもある。今回の検討でも、HbA1c増加と組織学的進行に有意な関連を認めた。TNF α はNASHにおいて炎症および線維症の進行に関与することが報告されている。今回、TNF α SNPが組織学的進行と有意な関連を認めた。さらにALT non-responder、HbA1c増加、TNF α SNPの3因子を合わせて評価することで組織学的進行のリスクをより正確に予測できる可能性があり、3因子がNASH治療の指標になる可能性を示した。PNPLA3 SNPはNASHの発症と進行に深く関与すると報告されている。今回の検討では関連を認めなかったが、リスクアレルの有無や治療内容によって反応性が異なる可能性が考えられた。

以上の結果から、本論文はNASH患者において組織学的進行を防ぐためにSNP rs1799964とALT値およびHbA1cの経過を重視して治療することの重要性を示した点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。