

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1018 号	氏 名	木 村 岳 史
論文審査担当者	主 査 小 池 健 一 副 査 佐 々 木 克 典 ・ 小 泉 知 展		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>成人発症Ⅱ型シトルリン血症（以下 CTLN2）は我が国で比較的多く見られる尿素回路異常症で、原因として <i>SLC25A13</i> 遺伝子の変異が同定されている。この疾患では肥満や飲酒に関連しない脂肪肝が合併することが報告されているが、その発症機構は不明である。本研究は、通常为非アルコール性脂肪肝疾患とは臨床像の異なる CTLN2 随伴性脂肪肝の発症メカニズムを明らかにすることを目的とした。1998 年から 2012 年に当院にて肝組織が得られた CTLN2 16 例を対象とし、凍結肝組織から RNA・蛋白を抽出し、脂質代謝関連遺伝子の発現量を定量 PCR 法やイムノプロットなどを用いて解析した。また生体肝移植ドナー7例の肝組織を対照として用いた。</p> <p>その結果、「木村岳史」は以下の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">CTLN2 患者の肝臓では、全例で組織学的に脂肪沈着を認めた。脂肪酸輸送・活性化に関連する CD36・FABP1 (fatty acid-binding protein 1)・ACSL1 (long-chain acyl-CoA synthase 1)、脂肪酸β酸化に関連する CPT1A (carnitine palmitoyl-CoA transferase 1α)・ACADM (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase)・ACOX1 (acyl-CoA oxidase 1)、リポ蛋白分泌に関連する MTTP (microsomal triglyceride transfer protein) の mRNA 発現が CTLN2 患者の肝臓で有意に低下し、脂肪沈着量と負の相関を示した。脂肪酸β酸化能を反映する血中ケトン体は CTLN2 患者で有意に低値であった。遺伝子発現の結果とあわせて、CTLN2 患者では肝臓での脂肪酸β酸化が顕著に抑制されていることが示唆された。脂質新規合成酵素である FASN (fatty acid synthase)、ACLY (ATP citrate lyase)、DGAT (diacylglycerol O-acyltransferase) 1/2 などの発現には差がなかった。脂肪酸β酸化の強力な調節因子である核内受容体α型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 PPARα (peroxisome proliferator-activated receptor α) に関して検討したところ、PPARα の発現量・活性はともに CTLN2 患者の肝臓で著明に低下しており、脂肪沈着量と逆相関を呈した。CTLN2 患者の肝臓では JNK (c-Jun N-terminal kinase) のリン酸化が亢進しており、PPARα を低下させる一因と推測された。 <p>今回の研究は、CTLN2 患者の肝臓において脂質代謝遺伝子の発現解析を行った初の研究である。PPARα の低下とその結果として生じる脂肪酸β酸化の低下が、CTLN2 における脂肪肝形成の主たる分子機構であった。これらの結果は、尿素回路異常症と脂質代謝・PPARα との関連を示す新知見であると考えられた。従って主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			