

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Steatogenesis in adult-onset type II citrullinemia is associated with down-regulation of PPAR $\alpha$ (成人発症Ⅱ型シトルリン血症における脂肪肝は PPAR $\alpha$ の発現低下に由来する)
(論文の内容の要旨)	<p>【目的】 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。本研究の目的は、通常の脂肪肝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である。</p> <p>【方法】 1998 年から 2012 年の 14 年間で当院にて肝組織が得られた CTLN2 16 例を対象とした。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。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 法やイムノブロットなどを用いて解析した。</p> <p>【結果】 CTLN2 では全例で肝臓に脂肪沈着を認めたものの、痩せ型であった。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 <math>\beta</math> 酸化に関連する CPT1A (carnitine palmitoyl-CoA transferase 1<math>\alpha</math>)、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 発現は CTLN2 で有意に低下し、脂肪沈着量と負の相関を示した。脂肪酸 <math>\beta</math> 酸化能を反映する血中ケトン体は CTLN2 で有意に低値であった。遺伝子発現の結果とあわせて、CTLN2 では肝臓での脂肪酸 <math>\beta</math> 酸化が顕著に抑制されていることが示唆された。一方、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 <math>\beta</math> 酸化は核内受容体 <math>\alpha</math> 型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 PPAR<math>\alpha</math> (peroxisome proliferator-activated receptor <math>\alpha</math>) に強力に制御されているので、PPAR<math>\alpha</math> についても検討したところ、PPAR<math>\alpha</math> の発現量・機能ともに CTLN2 で著明に低下しており、脂肪沈着量と逆相関を呈した。さらに 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、PPAR<math>\alpha</math> の発現を低下させる一因と推測された。</p> <p>【結論】 PPAR<math>\alpha</math> の低下とその結果として生じる脂肪酸代謝異常が、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・PPAR<math>\alpha</math> との関連を示す新知見を提示していると考えられた。</p>