

氏名	安藤嘉崇
学位の種類	博士(医療科学)
学位記番号	甲第20号
学位授与の日付	2022年3月13日
学位論文題名	Association of circulating miR-20a, miR-27a, and miR-126 with non-alcoholic fatty liver disease in general population 「一般住民健診者を対象としたNAFLDと血中miR-20a及びmiR-27a、miR-126との関連性」
指導教員	教授 鈴木康司
論文審査委員	主査 教授 安倍雅人 副査 教授 市野直浩 准教授 毛利彰宏

論文内容の要旨

[背景]

近年、食の欧米化に伴い非アルコール性脂肪肝(NAFLD)の有病率が増加している。NAFLDは非アルコール性脂肪肝炎、肝硬変、最終的には肝細胞癌に進行しうる疾患である。

NAFLDは腹部超音波検査やCT、MRIなどの画像検査によって、肝臓の脂肪沈着の有無で診断される。NAFLDは基本的に無症状であるため、診断されたときには重症であることが多い。そのため簡便にスクリーニングできるバイオマーカーの確立が望まれている。我々はNAFLDのバイオマーカーとして血中miR-20a、miR-27a、miR-126に着目した。血中microRNA(miRNA)は様々な疾患で変動することが報告されており、疾患バイオマーカーとして期待されている。先行研究において肝臓中のmiR-20a、miR-27a、miR-126は肝臓の脂質蓄積状態に応じ、発現量が変化することが明らかとされている。一方でNAFLDとこれら血中miRNAの関連性については明らかとされていない。

そこで本研究では血中miR-20a、miR-27a、miR-126とNAFLDの関連を明らかにすることを目的とした。

[方法]

本研究は2012年に北海道二海郡八雲町で行われた住民健診受診者のうち、研究不同意者及び癌既往歴、心血管疾患既往歴者を除く475名を対象とした。超音波検査士による腹部超音波検査を行い、脂肪肝の有無の評価を行った。また、脂肪肝の重症度評価は超音波所見より高輝度な肝実質が認められた場合を「mild」、さらに肝腎コントラストまたは肝深部エコーの減衰が認められた場合を「severe」とした。飲酒歴についてアンケート調査を行い、アルコール摂取量が男性で30g/日未満、女性で20g/日未満で脂肪肝と判定された参加者をNAFLDとした(NAFLD群)。血中miRNAはリアルタイムPCR法にてmiR-20a、miR-

27a、miR-126の測定を行い、 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法にて定量解析を行った。各miRNA発現量とNAFLD重症度の関連はロジスティック回帰分析によりmiRNA発現量の低下のオッズ比及び95%信頼区間(95% CI)を算出した。調整項目として年齢、性別、BMI、収縮期血圧、HbA1c、LDLコレステロール、中性脂肪、eGFR、喫煙歴、服薬歴を用いた。

[結果]

対象者のうち、NAFLD群は92名であった。そのうち、mild NAFLD群は41名、severe NAFLD群は51名であった。NAFLD群における血中miR-20a、miR-27a及びmiR-126発現量はmiR-20aとmiR-27aで健常者と比べて有意な低下を示した($p < 0.05$)。また、severe NAFLD群はmild NAFLD群と比較して全てのmiRNA発現量が有意な低下を示した($p < 0.05$)。ロジスティック回帰分析による各miRNAの低発現のオッズ比及び95% CIはmiR-20aではsevere NAFLD群で4.09 (95% CI: 1.70-10.14)、miR-27aではsevere NAFLD群で2.53 (95% CI: 1.04-6.10)であった。血中miR-126低発現はNAFLD重症度との間に関連を認めなかった。

[考察]

本研究は住民健診受診者を対象に、初期段階のNAFLDにおける血中miRNAを評価した。その結果、血中miR-20a、miR-27a及びmiR-126発現量はNAFLD群で低下することから、これらmiRNAはNAFLDのバイオマーカーになり得ることが考えられる。特にmiR-20a及びmiR-27aは肝臓の脂質代謝に応じて変動するmiRNAであることから、NAFLDの有望なバイオマーカーとして期待される。また、肝臓中のmiR-126の低下は線維化の進行と関連があることが報告されているため、血中miR-126の発現低下は線維化を伴う重症NAFLDを反映していることが示唆される。

これまでにNAFLDにより増加する血中miRNAは多く報告されている。これに対し、本研究はNAFLDで低下する血中miRNAを見出した。本研究で得られた知見と従来の知見を組み合わせることで、より特異的な早期NAFLDバイオマーカーの開発につながる可能性がある。早期NAFLDのバイオマーカーの確立は病態初期に食習慣や運動習慣に介入することを可能にし、NAFLDの重症化を防ぐことが期待される。

[結論]

本研究では住民健診受診者を対象として、NAFLD群の血中miR-20a、miR-27a及びmiR-126発現量を解析した。その結果、severe NAFLD群は血中miRNA発現量低下を示した。そして、血中miR-20a及びmiR-27a発現量はmiR-126と比較して、NAFLDの重症度をより反映していた。

論文審査結果の要旨

本論文はNAFLDを予測するバイオマーカーとしての血中microRNAの有用性について、住民健診者を対象として施行された研究で、その有用性を示す有意な結果が得られた。提出された博士論文の内容について口頭試問において詳細な説明があり、その内容の独創性、科学的な根拠、論旨の展開の一貫性、倫理面への配慮等が確認された。審査委員からの質問に関してもほぼ的確に回答することができ、今後の発展性についての言及もあった。また、本論文は高いインパクトファクターを有する欧文雑誌に掲載済みのものである。

以上より、本論文は大学院博士課程の学位論文として認められるものと判定する。