

【論文内容の要旨】

**Association of vitamin D levels and vitamin D-related gene polymorphisms with liver fibrosis
in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease**

肝生検で診断された非アルコール性脂肪性肝疾患患者における血清ビタミンD濃度および
ビタミンD代謝関連遺伝子多型と肝線維化の関連

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野

研究生 新井 泰央

Digestive and Liver Disease 第51巻 第7号 (2019) 掲載

【背景・目的】

ビタミン D はカルシウムや骨代謝に関連する重要な因子であるが、慢性肝疾患患者においてビタミン D は欠乏傾向であり、ビタミン D の欠乏が疾患の病態進行に関与するとされている。世界で最も主要な慢性肝疾患の一つである非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)とビタミン D との関連についても、いくつか報告がある。NAFLD 患者は健常者と比較して血清ビタミン D 濃度が低値で、この血清ビタミン D 濃度の低下が NAFLD の発症や病態進行に関与すると報告されている。また、ビタミン D 代謝関連 SNPs も血清ビタミン D 濃度と同様に、慢性肝疾患の病態に影響を及ぼすことが報告されているが、NAFLD に関してはこれまで検討されたことはない。そこで本研究は、血清ビタミン D 濃度、そしてビタミン D 代謝関連 SNPs が NAFLD の病態に与える影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】

肝生検を施行し、組織学的に NAFLD と診断された 229 例を対象とした。患者の身体所見、血清ビタミン D 濃度の指標である血清 25-hydroxyvitamin D₃ 濃度を含めた血液性化学的検査、ビタミン D 代謝関連 SNPs を測定し、これらの背景因子が NAFLD の病態に及ぼす影響を検討した。なお、ビタミン D 代謝関連 SNPs はこれまで他の慢性肝疾患において病態との関連が報告されている以下の SNPs を測定した: CYP2R1, DHCR7, vitamin D binding protein(GC), CYP27B1, vitamin D receptor(VDR)。本研究は日本医科大学千葉北総病院倫理委員会の承認を得て施行された。また、すべての患者は本研究についての説明をうけ同意が得られた患者であった。

【結果】

男性 122 例、女性 107 例、年齢の中央値は 55 歳(18-84 歳)であった。NAFLD 患者の血清 25-hydroxyvitamin D₃ 濃度の中央値は 18 ng/ml(7-39 ng/ml)であり、ビタミン D deficiency(25-hydroxyvitamin D₃ ≤20 ng/mL)、ビタミン D insufficiency(21-29 ng/mL)、そしてビタミン D sufficiency(≥30 ng/mL)に分類される患者はそれぞれ 151 症例(65.9%)、61 症例(26.6%)、そして 17 症例(7.4%)と多くの患者はビタミン D が欠乏していた。ビタミン D deficiency に関連する因子として、単変量解析で女性、cold season (11 月-4 月)、肝線維化進展、CYP2R1 rs1993116 genotype non-AA、そして VDR rs2228570 genotype GG が抽出され、多変量解析において cold season ($p = 2.82 \times 10^{-2}$; OR = 1.96; 95%CI = 1.07-3.57)、肝線維化進展 ($p = 9.91 \times 10^{-3}$; OR = 1.40; 95%CI = 1.08-1.82)、そして CYP2R1 rs1993116 genotype non-AA ($p = 3.98 \times 10^{-2}$; OR = 2.25; 95%CI = 1.04-4.89) が独立因子として抽出された。一方、高度線維化進展 (advanced fibrosis)に関連する因子として単変量解析で高齢、女性、BMI 高値、ALT 低値、総コレステロ

ール低値, 中性脂肪低値, 高血糖, インスリン高値, 糖尿病, 高血圧, 25-hydroxyvitamin D₃ 濃度低値, そして VDR rs1544410 genotype CC が抽出され, 多変量解析において高齢 ($p = 5.05 \times 10^{-8}$; OR = 1.10; 95%CI = 1.06–1.14), BMI 高値 ($p = 2.13 \times 10^{-2}$; OR = 1.11; 95%CI = 1.02–1.22), 総コレステロール低値 ($p = 1.46 \times 10^{-4}$; OR = 1.03; 95%CI = 1.01–1.04), 低血清 25-hydroxyvitamin D₃ ($p = 7.34 \times 10^{-3}$; OR = 1.09; 95%CI = 1.02–1.16), および VDR rs1544410 genotype CC ($p = 9.15 \times 10^{-3}$; OR = 4.04; 95%CI = 1.41–11.53) が独立因子として抽出された. さらに, 血清 25-hydroxyvitamin D₃ と VDR 遺伝子 SNP の組み合わせが, 肝線維化進展と密接に関わることが示された.

【考察】

本研究は, cold season, 肝線維化進展, そして CYP2R1 rs1993116 genotype non-AA が NAFLD 患者のビタミン D 欠乏に関連する独立因子であることを明らかにした. 血清ビタミン D の大部分は紫外線照射下に皮膚で合成されるため, 日本において日照時間の短い cold season に検体を採取された患者で血清ビタミン D 濃度が低値であったと説明できる. また, 我々は肝臓においてビタミン D の水酸化に関わる CYP2R1 の発現に関わる SNP も血清ビタミン D 濃度に影響を与えることを明らかにした. NAFLD 患者のビタミン D 濃度に関連する因子について, ビタミン D 代謝関連 SNPs を含めて検討したのは本研究が初めてである. また NAFLD の患者の多くは血清ビタミン D 濃度が低値で, これが肝線維化の進展に関連した. これまで *in vitro* および *in vivo* の報告において, ビタミン D の直接の抗線維化作用が明らかにされている. 現在 NAFLD 患者の肝線維化を改善する方法はなく, この安価で副作用の少ないビタミン D が NAFLD の治療薬になり得るかどうか今後の検討課題である. さらに, 我々は血清ビタミン D 濃度だけではなく, このビタミン D の発現に関わる VDR 遺伝子もまた NAFLD 患者の肝線維化の進展に関連することを初めて示した. 結果として, 血清ビタミン D 濃度と VDR 遺伝子ともにリスクがない場合は, 肝線維化進展症例はわずかで, リスク因子を一方, そして両方もつ患者において肝線維化進展症例の割合は増加する結果となった.

【結論】

Cold season, 肝線維化進展, そして CYP2R1 SNP は, NAFLD 患者のビタミン D 欠乏の独立因子であった. 一方, 血清 25-hydroxyvitamin D₃ 濃度と VDR 遺伝子は, NAFLD 患者の肝線維化進展と独立して関連していた.