

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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, Volume 51, Issue 7, 2019 掲載
DOI 10.1016/j.dld.2018.12.022.

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 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) の発症や病態進行と血清ビタミン D 濃度との関連についても、いくつか報告はあるがいまだ限定的である。さらに、ビタミン D 代謝関連一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms : 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。そこで申請者は、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て本研究を行った。

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 濃度を含めた血液生化学的検査、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。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 (cytochrome P450 2R1 (CYP2R1) (rs1993116、rs10741657)、7-Dehydrocholesterol reductase (DHCR7) (rs7944926、rs12785878)、vitamin D binding protein (GC) (rs2282679)、cytochrome P450 27B1 (CYP27B1) (rs10877012)、vitamin D receptor (VDR) (rs2228570、rs1544410、rs7975232、rs731236)) を測定した。

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、血清ビタミン D 濃度を deficiency (25-hydroxyvitamin D3 \leq 20 ng/mL)群、insufficiency (21–29 ng/mL)群、sufficiency (\geq 30 ng/mL)群の 3 群に分類すると deficiency 群が 151 症例 (65.9%)、insufficiency 群が 61 症例 (26.6%)、そして sufficiency 群 17 症例 (7.4%)であり、多くの患者においてビタミン D が欠乏していた。ビタミン D deficiency に関連する因子として、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、高度線維化進展に関連する因子として、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)、血清 25-hydroxyvitamin D3 濃度低値 ($p = 7.34 \times 10^{-3}$; OR = 1.09; 95%CI = 1.02–1.16)、そして 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。

以上の結果から、NAFLD 患者のビタミン D は欠乏傾向で、この血清ビタミン D 濃度の低下と VDR rs154410 genotype が NAFLD 患者における肝線維化の進展に重要な役割を担う可能性が示唆された。

第二次審査においては、NAFLD の肝線維化進展の機序と病理学的な進展様式、ビタミン D の肝線維化を抑制する機序、NAFLD 治療における臨床応用の可能性と課題、ビタミン D 受容体の肝臓における発現様式について質問があったが、いずれも本研究から得られた知見や過去の文献的考察からの確かな回答を得た。

今回の検討により、血清ビタミン D 濃度、さらにビタミン D の発現に関わる VDR genotype が NAFLD 患者の肝線維化の進展に関連することが示された。血清ビタミン D 濃度と VDR genotype を組み合わせることで、肝線維化進展のハイリスク群の絞り込みが可能であることが示されただけでなく、ビタミン D の補充が NAFLD 患者の肝線維化の改善に有用である可能性が示唆され、今後の展開を期待できる成果を得た。以上より、本文は学位論文として価値あるものと認定した。