学位授与番号	甲第1894号
学位授与年月日	平成19年9月28日
氏　　名	丹羽　秀樹
学位論文題目	Clinicopathological significance of antinuclear antibodies in non-alcoholic steatohepatitis (非アルコール性脂肪性肝炎における、抗核抗体の臨床病理学的意義について)
論文審査委員	主　査　　教　授　　大井　章史 副　査　　教　授　　金子　周一 太田　哲生

内容の要旨及び審査の結果の要旨

非アルコール性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis、NASH）患者にはしばしば血清中に抗核抗体（antinuclear antibodies、ANA）が認められるが，その意義は不明である。我々はNASHにおけるANAの臨床病理学的意義明らかにするため、ANA陽性35症例と陰性36症例を用いて以下の項目について比較検討した。（1）臨床的検討項目として年齢，性別，肥満，糖尿病，高脂血症合併の有無，（2）生化学的データとして血清AST, ALT, ALP, γ-GTP, IgGの値（3）組織病理学的項目としてNASHのgradeとstage，肝細胞の脂肪化，風船様膨化，門脈域，小葉内の炎症，interface activityの程度、また（4）NASHの重要な因子とされる酸化ストレスの関与について，酸化ストレスマーカー（4-HNE, 8-OHdG, 4-HHE)に対する抗体を用いて免疫組織化学的に検討した。さらに、自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis, AIH）との関係を知るため、両者に浸潤する炎症細胞の特徴を調べた。

ANA陽性NASH症例は，陰性症例と比べて有意に女性の割合が高く、肥満，糖尿病，高脂血症の合併頻度が高い傾向がみられた。ALT, AST値はANA陽性例で高値を示す傾向にあったが，有意差は見られなかった。組織病理学的項目においては門脈域の炎症の程度，interface activityの程度，肝細胞の風船様膨化の程度が，ANA陽性症例で有意に高かった。加えてANA高値症例(320倍以上、11例)は，ANA陰性例と比べて組織学的gradeやstageが有意に高かったが、脂肪化の程度はむしろ低い傾向がみられた。酸化ストレスマーカーの発現程度と分布は，ANA陽性陰性症例間で有意差は見られなかった。ANA陽性陰性例の間で、小葉内の炎症の程度並びに，浸潤する炎症細胞の種類については有意差は見られなかったが、NASHではAIHと比較すると小葉内，門脈域内の形質細胞の割合が有意に少なく，小葉内の好中球の割合が有意に多かった。

本論文はNASHにおけるANAがNASHの進行に関係すること，AIHとは異なるタイプの自己免疫機序がNASHの進行に関与している可能性を示唆した労作であり、学位に値すると判断された。