

氏名	服部裕次
学位の種類	博士(医療科学)
学位記番号	甲第35号
学位授与の日付	2023年3月12日
学位論文題名	Increased brain-derived neurotrophic factor in the serum of persons with nonalcoholic fatty liver disease 「血清brain-derived neurotrophic factorと非アルコール性脂肪性肝疾患との関連」
指導教員	教授 鈴木康司
論文審査委員	主査 教授 齋藤邦明 副査 教授 竹松弘 教授 小林茂樹

論文内容の要旨

背景・目的：近年、高脂肪食・高カロリー食摂取の増加などの食習慣の変化による肥満者の増加に伴い、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の患者数は世界中で増加している。日本においてもその患者数は増加しており、有病率は30%に上るともされている。NAFLDは進行することで肝硬変や肝癌などの重篤な病態に進行する恐れがあるものの、初期症状に乏しく症状が進行してから発覚することも珍しくない。そのため、初期段階のNAFLD患者の病態把握は非常に重要である。Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)は神経栄養因子の一種で、海馬などに多く発現し、主に神経の成長、維持、可塑性の制御に働いている。近年の研究でBDNFが末梢組織での糖脂質代謝やエネルギー消費に関与し、糖尿病や脂肪肝を改善する作用を持つことが報告されている。また、血小板と結合した状態で血中でも安定して存在することが明らかになっている。この知見より糖・脂質代謝の異常に起因して発症するNAFLDとBDNFとの間に関連があるという仮説を立てた。本研究では住民健診受診者を対象にNAFLDと血清BDNF値との関連を解析することを目的とした。

方法・材料：北海道二海郡八雲町で実施された住民健診受診者のうち、NAFLD診断基準に基づきアルコール摂取量が基準値(男性：< 30 g/day、女性：< 20 g/day)より少ない429名(男性158名、女性271名、平均年齢63.7歳)を対象とした。超音波検査により高輝度肝や肝腎コントラストなどの脂肪肝所見を認めた者をNAFLD群(n=88)とした。さらに、NAFLD群はエコー強度、肝脈管の不明瞭化、深部減衰などの所見に基づき、重症度を判定し、Mild群(n=60)とSevere群(n=28)に分類した。健診時に採取した血清を用いて、Multiplex法によってBDNFタンパクを測定した。生化学データは健診データを利用し、飲酒状況を含む生活習慣は自記式質問票を用いて調査した。血清BDNF値とNAFLDとの

関連は順序ロジスティック回帰分析を用いて解析した。調整項目には性別、年齢、喫煙歴、BMI、HbA1c、中性脂肪、収縮期血圧を加えた。

結果：血清BDNFの中央値はNormal群と比較してNAFLD群で有意に高かった(35.5 ng/mL vs. 42.3 ng/mL, $p < 0.01$)。NAFLD群をMild群、Severe群に群分けして比較した場合もNormal群と比較してそれぞれの群で血清BDNF値が有意に高い結果を得た(Mild群：41.0 ng/mL; $p = 0.048$ 、Severe群：44.3 ng/mL; 0.021)。またNAFLDの重症度とともに血清BDNF値が高くなる傾向を認めた(Trend $p < 0.01$)。さらに、順序ロジスティック回帰では、血清BDNF値とNAFLDの重症度間に有意な正の関連を認め、交絡因子を調整後も有意な関連を認めた(偏回帰係数 = 0.022, $p < 0.01$)。

考察：本研究では日本人集団を対象に、NAFLD群における血清BDNF量の増加を明らかにした。BDNFが糖代謝や脂質代謝の異常を改善する働きを持つことから、NAFLD群では代謝異常に対して代償的にBDNF増加が起きていることが示唆される。本研究では、NAFLDとBDNFの因果関係およびNAFLDのBDNF産生源は明らかになっておらず、縦断研究をはじめとするさらなる研究が求められる。

結論：NAFLDでは糖・脂質代謝異常に対して代償性に血清BDNFが増加することが示唆された。

論文審査結果の要旨

提出された学位論文について3人の審査員で評価した。申請者が提案している疾患の指標に関して、健常群と疾患群で測定した値がオーバーラップしており、実際の有用性に関する点が大きな論点となった。同一個人の変動を今後チェックするなど課題が多いことは本人が理解しており、今後の研究結果に期待することとなった。また炎症との関係についても申請者の研究では明らかにされていないことについても将来的な課題として議論され、研究をさらに進めることが必要であると指摘されている。本論文の審査結果として、博士論文として適切であることを審査員全員の合議で認めることとした。