

論文の内容の要旨

氏名：大 西 雅 彦

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Involvement of Ornithine Carbamoyltransferase in the Progression of Chronic Hepatitis C and Liver Cirrhosis

(慢性 C 型肝炎および肝硬変におけるオルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ測定の意義)

オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ(OCT)は、カルバモイルリン酸とオルニチンからシトルリンとリン酸を作る時に働く酵素である。ヒトでは OCT は、ミトコンドリアに局在し尿素サイクルの大部分の成分を構成する酵素であり、ほぼ 100%肝に特異性がある。このため OCT は、肝細胞障害により血中に逸脱して肝障害の良い指標となる。また肝硬変では、低亜鉛代謝状態により亜鉛酵素である OCT の活性低下が励起されることを、私はすでにマウスにて確認して報告している。この OCT の活性低下は、尿素サイクルの活性低下を励起し、その結果として高アンモニア血症や肝不全状態の遷延化を惹起する。現在まで、血清 OCT 値と肝疾患の病態との関係については、アルコール性肝障害や非アルコール性脂肪性肝炎の病態および進展と関連すること、肝細胞癌 (HCC) において血清 OCT 値が上昇することが報告されている。しかし、慢性 C 型肝炎および肝硬変における OCT の測定の意義については十分な検討が行われていない。そこで本研究では、慢性 C 型肝炎および肝硬変と血清 OCT 値の関連について、肝組織所見、血液生化学的検査値、サイトカイン・ケモカイン濃度を測定して比較検討した。さらに長期予後として HCC 発生との関連性についても検討を行った。

対象：日本大学医学部附属板橋病院消化器肝臓内科を受診して肝生検術を施行した、C 型慢性肝炎および肝硬変患者 256 名と健常対照者の 5 名である。

方法：血清 OCT 濃度は、酵素結合免疫吸着アッセイ(EIA 法)、血清サイトカイン、ケモカイン濃度は BIOPLEX を用いて測定した。肝生検組織所見は各項目別にスコア化して評価した。その後血清 OCT 濃度と、血清サイトカインおよびケモカインレベル、肝組織学的所見および HCC の発症とについて比較検討を行った。本研究は、日本大学医学部臨床試験(RK-140411-1)に基づく研究である。

結果：血清 OCT 濃度は、健常対照群は 21.8ng/ml、F0 stage では 36.7ng/ml、F1 stage では 48.7ng/ml、F2 stage では 77.9ng/ml、F3 stage では 104.8ng/ml、F4 stage では 121.4ng/ml であった。血清 OCT 濃度は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、血小板数、インドシアニングリーン 15 分値、プロトロンビン時間、分枝鎖アミノ酸のチロシンに対するモル比、およびチロシンと相関した。サイトカイン・ケモカイン濃度との関連では、血清 OCT 濃度は IP10 および IL18 レベルとの間に有意な相関が認められた。さらに、血清 OCT 濃度と肝組織所見との関連では、肝細胞不規則再生および壊死炎症反応と弱い相関関係が認められた。長期予後との関係では、血清 OCT 濃度高値群 (≥ 73.9 ng/ml) は低値群に比較して、HCC 累積発生率が有意に高く認められた。

結論：血清 OCT 濃度の測定は、慢性 C 型肝炎の肝病態を反映する臨床的に有用なマーカーと考えられた。また血清 OCT 濃度高値例は HCC 累積発生率が有意に高く認められたことより、血清 OCT 濃度は HCC の発癌予測マーカーとしても有用と考えられた。