

## 論文審査の結果の要旨

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)

審査委員：(主 査) 教授 逸 見 明 博

(副 査) 教授 田 中 正 史 教授 櫻 井 裕 幸

教授 木 下 浩 作

オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ (OCT) は尿素サイクルに関連する酵素で、ヒトではミトコンドリアに局在し、ほぼ 100%肝に特異性がある。このため肝障害の良い指標となる。現在まで、アルコール性肝障害や NASH の病態および進展と関連すること、肝細胞癌 (HCC) において OCT 値が上昇することが報告されているが C 型慢性肝炎肝硬変の進展における OCT の関与は不明である。本研究は日本大学医学部附属板橋病院消化器肝臓内科で肝生検を施行した C 型慢性肝炎および肝硬変患者 256 名と健常者 5 名を対象とし、①肝組織所見、②血液生化学的検査値、③サイトカイン・ケモカイン濃度、④長期予後として HCC 発生と血清 OCT 濃度の関連性について検討した。

方法：血清 OCT 濃度は、酵素結合免疫吸着アッセイ (EIA) によって測定した。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。これらの血清 OCT 濃度と血清サイトカインおよびケモカインレベル、肝病態の程度、および HCC の発症とについて比較検討した。

結果：①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 104ng/ml、F4 stage では 121.4ng/ml の値を示し肝線維化の進行に伴って有意に増加した。また壊死炎症反応や肝細胞不規則再生とも弱い相関関係がみられた。②血清 OCT 濃度は、AST・ALT・ $\gamma$ GT、血小板数、インドシアニンググリーン 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 (BTR)、およびチロシンと相関した。③血清 OCT 濃度は、IP10 および IL18 レベルと有意な相関を認めた。④血清 OCT 濃度高値群 ( $\geq 75.3$ ng/ml) は定値群に比較して、HCC 累積発症率が有意に高かった。

結論として、血清 OCT 濃度は C 型慢性肝疾患の肝病態を反映する有用なマーカーと考えられ、血清 OCT 濃度は HCC 発症予知に有用なマーカーとなり得ることを示した。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 31 年 3 月 27 日