

Differences in the genetic backgrounds of patients with alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-06-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山本, 国子 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00032791

主論文の要約

Differences in the genetic backgrounds of patients with alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease (アルコール性肝疾患患者と非アルコール性脂肪性肝疾患患者における遺伝的背景の違い)

東京女子医科大学消化器内科学教室

(指導：徳重克年教授) ㊞

山本 国子

Journal of gastroenterology and hepatology

第3巻 第1号 17頁～24頁 (2018年10月17日発行) に掲載

【目的】

アルコール性肝疾患 (ALD) と非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は共通の肝組織学的特徴を持つが、これら二つの遺伝的背景を比較した研究は少ない。今回、ALD および NAFLD 患者において、疾患の発症と進行、肝細胞癌 (HCC) に遺伝的背景が関与するか、一塩基多型 (SNP) の頻度を比較検討した。

【対象および方法】

臨床病理学的に脂肪性肝疾患と診断した 318 例 (ALD118 例、NAFLD200 例) について、発症・進展に関与する可能性がある遺伝的背景を検討した。検討遺伝子は、アルコール代謝: ADH1B、ALDH2、脂質代謝: MTP、PPARG2、糖代謝: KCNQ1、KCNJ15、肥満: ADRB3、TLR4、脂肪肝: PNPLA3 である。それぞれでアレル頻度を①ALD と NAFLD、②非肝硬変 (n=213) と肝硬変 (n=105)、③HCC の有無 (有 n=59、無 n=259) 別に比較した。

【結果】

①ADH1B (GG 型) と ALDH2 (GG 型) の頻度は ALD 患者で有意に高率、MTP (GG 型) は NAFLD 患者で有意に高率であった ($p < 0.01$)。②非肝硬変と肝硬変の比較では、KCNQ1 (TT 型) と ADRB3 (TT 型) は ALD 関連肝硬変で有意に高率 ($p = 0.019$, $p = 0.048$)、PNPLA3 (GG/GC 型) は NAFLD 関連肝硬変で有意に高率であった ($p < 0.01$)。③HCC の有無の比較では、KCNQ1 (TT 型) は ALD および NAFLD-HCC で有意に高率 ($p = 0.032$ 、

p<0.01)、KCNJ15(GG型)はALD-HCCで有意に高率(p<0.01)、PLPNA3(GG/GC型)はNAFLD-HCCで有意に高率であった(p=0.045)。

【考 察】

①ALDの発症はアルコールの代謝産物であるアセトアルデヒドが原因となり、その蓄積量は代謝酵素活性に規定される。ADHB1(GG型)はアルコール代謝活性が低く、ALDH2(GG型)はアセトアルデヒド代謝活性が高い。つまり、アセトアルデヒドの体内への蓄積が起こりにくいため大量の飲酒が可能で、ALDを発症しやすいと考えられる。一方、NAFLD患者では、MTP(GG型)を有意に高率に認めた。MTPは肝臓から脂質を輸送し、肝トリグリセリドと超低比重リポ蛋白(VLDL)を調節する。GG型では肝臓から血中への脂質の分泌が低下し、肝細胞内へ脂質が蓄積するため、NAFLD発症に関与すると考えられる。

②③KCNQ1(TT型)は血中トリグリセリド値低下に関連すると報告されている。血中への脂質の分泌低下のため、肝細胞に脂質が蓄積しALDの進行および発癌、NAFLDの発癌に関与すると推測される。KCNJ15は膵臓β細胞に発現しグルコース代謝に関わると報告されており、ALDの発癌に関与する可能性が示唆された。ADRB3(CC型)は、2型糖尿病、肥満、インスリン抵抗性と関連が報告されるが、本研究ではALD関連肝硬変にTT型が有意に高率であった。PNPLA3(GG型)はユビキチン化減少とPNPLA3蛋白質のプロテアソーム分解障害により、脂肪沈着と疾患の進行を起こすと推察されている。本研究でもNAFLD進行および発癌への関与が示唆された。

【結 論】

ALD・NAFLDの発症には異なる遺伝的背景が関与し、進展には共通および非共通のいくつかの遺伝的背景が関与していた。