

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 515 号	学位申請者	町頭 成郎
審査委員	主査	河野 嘉文	学位
	副査	橋口 照人	副査
	副査	前村 公成	副査
			博士 (医学)
			堀内 正久
			橋元 慎一

**The protective effect of fish oil lipid emulsions on intestinal failure-associated liver disease in a rat model of short-bowel syndrome**

( 短腸症候群モデルラットにおける腸管不全合併肝障害に対する  
魚油由来脂肪乳剤の保護効果 )

腸管不全を有する患者の多くは経静脈栄養 (parenteral nutrition: PN) を必要とし、長期静脈栄養に関連した腸管不全関連肝障害 (intestinal failure-related liver disease: IFALD) は重篤な合併症である。IFALD は胆汁鬱滞 (hepatic cholestasis) や肝脂肪症 (hepatic steatosis) を契機とし、最終的には肝硬変や肝不全に進行し生命予後に影響を及ぼすことから、その発症と進行を予防することは非常に重要である。

PN で供給可能な脂肪成分は脂肪乳剤で投与され、エネルギー供給および必須脂肪酸供給の 2 つの点で重要である。現在、本邦で唯一認可されている脂肪乳剤は  $\omega 6$  系脂肪酸を多く含む大豆脂肪乳剤のみであり、IFALD の誘因の 1 つとして挙げられている。一方、魚油脂肪乳剤は  $\omega 3$  系脂肪酸を含有し、胆汁鬱滞および肝脂肪症の改善に寄与することが示されている。しかし、魚油脂肪乳剤は低濃度の  $\omega 6$  系脂肪酸しか含有していないため、単剤投与では必須脂肪酸欠乏 (essential fatty acid deficiency: EFAD) が懸念されている。

本研究では、TPN 管理を行った短腸症候群モデルラットで大豆及び魚油脂肪乳剤の肝障害に及ぼす影響と EFAD の評価を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- (1) 80% 小腸切除 + 大豆油脂肪乳剤を加えた TPN 管理群 (SO 群) では肝脂肪症を生じた。
- (2) 80% 小腸切除 + 魚油脂肪乳剤を加えた TPN 管理群 (FO 群) では肝脂肪症を認めなかった。
- (3) 魚油脂肪乳剤単剤投与でも Trien/Tetraene 比; T/T 比に基づく必須脂肪酸欠乏症を認めなかった。

短腸モデルラットに大豆油脂肪乳剤を加えた群 (SO 群) では肝脂肪症を認め、非アルコール性脂肪性肝 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) 型 IFALD の発症が確認された。短腸モデルラットに魚油脂肪乳剤を加えた群 (FO 群) では肝脂肪症を認めず、IFALD における肝脂肪症の予防に魚油脂肪乳剤が有効であることが示唆された。また、本実験モデルにおいては、魚油脂肪乳剤単剤投与でも脱毛・皮膚炎などの臨床症状を認めず、加えて T/T 比に基づく EFAD は確認されなかった。このことは IFALD 予防における魚油脂肪乳剤単剤投与の有効性と安全性の証明に繋がる可能性を示唆した。しかし、魚油脂肪乳剤単剤投与に伴うリスクは EFAD 以外にも脳神経系の発達障害リスクを報告する文献もあり、今後も継続して検討すべき課題である。

本研究は、大量腸管切除に長期 TPN 管理を行うという短腸症候群で経験する実臨床に則したモデルラットを作成し、NAFLD 型 IFALD を認めた点で臨床における有用性が高いと考えられる。加えて、NAFLD 型 IFALD に対して魚油脂肪乳剤の NAFLD 予防効果、魚油脂肪乳剤単剤投与における EFAD の発症が認められないことを示したことは非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。