

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第	500	号	学位申請者	呉 建
審査委員	主査	西尾 善彦		学位	博士 (医学)
	副査	郡山 千早		副査	嶽崎 俊郎
	副査	橋口 照人		副査	上野 真一
<p>主査および副査の5名は、令和2年2月7日、学位申請者 呉 建 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) NAFLDの頻度に男女差・人種差はあるか。</p> <p>(回答) 女性は皮下脂肪がつきやすく脂肪肝に対する耐性が強いいため、男性のほうが NAFLD の頻度が高い。人種差は、脂肪があまり蓄積されていない状況では欧米と比べてアジア系での頻度は高い。</p> <p>質問2) 運動等によって脂肪肝が改善することはあるか。今回は検討していないのか。</p> <p>(回答) 生活習慣の是正等によって減量ができれば改善することは十分ある。体重の7%の減量が目安となる。</p> <p>質問3) 腹囲と内臓脂肪量との関連はあるか。</p> <p>(回答) メタボリック症候群の基準で腹囲の項目があるが、これは大阪大学内科・人間ドック学会の研究等で統計的に内臓脂肪面積が100 cm<sup>2</sup>である状態に相当するとの報告を基にしており、相関がある。</p> <p>質問4) CT以外での方法で内臓脂肪量を推定できるモデルはないか。</p> <p>(回答) 健診で可能な方法としては体組成測定があるが、皮下と内臓脂肪の区分は困難である。</p> <p>質問5) 臨床的な経験では皮下脂肪は若年から気をつけるべきか。</p> <p>(回答) 元々、運動をしていた人が生活環境の変化に従い、脂肪量の増加とともに脂肪肝を呈する症例が多くみられる。若年でも十分に注意すべきと考える。</p> <p>質問6) Adipose tissue dysfunction の概念とは何か。</p> <p>(回答) 脂肪細胞は悪玉のサイトカインである TNF-<math>\alpha</math> やレジスチンなどを分泌する大型のものと、いわゆる善玉のアドイポネクチンを分泌する小型のものに分化するが、その割合の変化をきたした状態のことである。</p> <p>質問7) Table 1 で、女性の皮下脂肪が蓄積しやすいメカニズムは何か。</p> <p>(回答) エストロゲンは、脂肪細胞レベルで直接ないしは受容体の活性化を介して脂肪蓄積を促進する。この働きは皮下脂肪において脂肪細胞の拡張という形であらわれ、内臓脂肪での脂肪細胞の拡張は阻害される。</p> <p>質問8) Table 4 で、女性における皮下脂肪に対する年齢の影響がなかった理由は何か。</p> <p>(回答) 女性は元々、皮下脂肪が蓄積しやすく年齢による差が出にくいことと、年齢の上昇によって内臓脂肪の影響が強くなるためと考えられる。</p> <p>質問9) Table 8 で、女性における皮下脂肪とGGTPの関連で有意差が出なかった理由は何か。</p> <p>(回答) 人間ドック協会の基準から高値を50単位以上としたが実際の数値は低かったこと、またGGTPはNAFLD項目に入れてはあるが内臓脂肪に関連した酸化ストレスを反映した要素でもあることが合わさったためと考える。</p> <p>質問10) 脂肪肝の年齢分布はどうなっているか。</p> <p>(回答) 男性は30~40歳代がピークであり、その後は40%程度、女性は20歳代が数%で、その後増加し閉経頃は30%程度である。</p>					

## 最終試験の結果の要旨

質問 1 1) 脂肪肝が消失する人はいるか。

(回答) 今回の研究は健診の一時点の解析であり、脂肪肝の経時的変化は解析していない。臨床的には生活習慣の改善・減量等で脂肪肝は改善するものの、消失する頻度は低い印象である。

質問 1 2) 脂肪が皮下や内臓脂肪組織ではなく最初から肝臓に脂肪が蓄積するメカニズムはないか。

(回答) 先天的な代謝疾患は別であるが、余剰エネルギーの流れに関する今までの文献からすると、まずは皮下組織に蓄積されてから肝臓に脂肪が蓄積するとされており、そのようなメカニズムは解明されていない。

質問 1 3) エコーでの脂肪肝の診断には主観が入らないか。

(回答) 肝臓と腎臓の輝度の差であり、主観は入りにくいと思われる(脂肪肝の検出頻度は 85-100%, 特異度 90-93%)。

質問 1 4) 皮下脂肪量と内臓脂肪量を 4 分位としているが、体格の差による影響はないか。

(回答) 今回の研究では項目として入っておらず検討できていないが、同じ脂肪量であれば体格の差によって代謝への影響の程度に差が生じることが予想される。

質問 1 5) CT で脂肪肝の診断はできないか。

(回答) 脂肪肝での CT 値は脂肪沈着の程度に応じて低下する。肝脾 CT 値比を用いることで診断は可能だが、脂肪沈着が 30%以下の場合には診断困難である。

質問 1 6) 男性で皮下脂肪量と年齢が逆相関する理由は何か。

(回答) 男性は内臓脂肪が蓄積しやすく、また、対象年齢が健診受診者であり 55±11 歳と比較的高齢に偏っていたことが一因と考えられる。年齢幅を拡げれば傾向がより明確になる可能性がある。

質問 1 7) 健診受診者がより若い年代や、より高齢者の場合でも同じ結論になるか。

(回答) 本研究としては過剰栄養から皮下脂肪が蓄積しはじめる早期の段階での脂肪肝と考えているため、さらに高齢者よりは若年者において同様の結論になり得ると考えられる。

質問 1 8) アルコール性と非アルコール性脂肪肝を対象として区別する理由は何か。

(回答) NAFLD のカテゴリーが分類された経緯を考慮した。飲酒の場合はその摂取量の程度によって採血データのばらつきが大きく、蓄積脂肪量との関連をみるためには不適格と思われたため、区別した。

質問 1 9) 肥満症自体は疾患ではないという考え方もあるように、エコーで診断された脂肪肝そのものは治療すべき疾患として取り扱う必要性はないのではないか。

(回答) 肝臓への脂肪の蓄積は、今後増悪した場合に様々な代謝異常を伴った肝機能障害をきたす前兆として捉えられる。皮下脂肪蓄積の早期における脂肪肝については治療対象としてではなく、経過観察対象と考えられる。

質問 2 0) メタボリック症候群の基準では内臓脂肪 100  $\text{cm}^2$  が身長に関係なく、腹囲が男性 85cm、女性 90cm に相当するとされているが、今回の研究では同様の結果だったのか。

(回答) 今回の研究の検討項目中には腹囲は含めておらず、関連については今後の検討を要する。

質問 2 1) 肝臓自体はエネルギーが過剰であるということをどのように認識するのか

(回答) 肝臓での中性脂肪合成系遺伝子群の発現転写促進は、SREBP-1 (sterol regulatory element-binding protein-1) の働きを介する。SREBP-1 の発現制御は KLF15 (Kruppel-like factor 15) が行っている。KLF15 は絶食時に誘導され、摂食後には減少する転写因子で、KLF15 を含めた複合体が形成されると、SREBP-1 を介して中性脂肪合成が抑制される。肥満モデルマウスでは肝臓での KLF15 の発現が低下していることから、KLF15 の発現により、エネルギー過剰状態が“認識”されるとまでは断定できないが、中性脂肪合成が制御されていることが明らかになっている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。