

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10463

研究課題名(和文)大規模調査による非アルコール性脂肪性肝疾患の病態とPAI-1との関連の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the relationship between the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and serum plasminogen activator inhibitor-1 level by large scale survey

研究代表者

三上 健一郎(Mikami, Kenichiro)

弘前大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：00375263

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：令和3年度まではコロナ禍のためプロジェクト健診が中止となっていたが、令和4年度からは規模を縮小して健診が再び開催できている。しかしながらデータの取り扱いなどに遅れが生じ、非アルコール性脂肪性肝疾患を診断する項目を含めた解析ができなかった。令和4年度では健診参加者のうち腹部超音波検査の解析をできた人数は731人で、そのうち273人(37.3%)に脂肪肝を認めた。血中PAI-1濃度は、脂肪肝を認めない参加者群(28.7ng/mL)と脂肪肝を認める参加者群(28.4ng/mL)で差がみられなかった。BMIおよび、血中ALT、中性脂肪、ヘモグロビンA1cは、脂肪肝を有する参加者群で有意に高値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、生活習慣などを含む多因子を背景とする非アルコール性脂肪性肝疾患について、2000項目以上の超多項健診ビッグデータを包括して横断的および縦断的に解析することにより、病態解明できる可能性があり非常に学術的意義が高い。また、肥満人口の急増とともに非アルコール性脂肪性肝疾患が増加して社会問題にもなっていることから、病態を解明して新たな予防法・治療法を確立することは社会的意義も非常に大きい。この度はコロナ禍のため健康増進プロジェクト健診が中止となり、本研究では十分に解析できなかった。現在はコロナウイルスの感染状況が落ち着いてきており、健診が再開され健診データが徐々に利用可能となってきた。

研究成果の概要(英文)：Until 2021, the Iwaki Health Promotion Project health checkup had been canceled due to the coronavirus pandemic, but from 2022, the health checkups have been held again on reduced scales. However, due to delays in data handling, it was not possible to conduct an analysis that included items for diagnosing non-alcoholic fatty liver disease. In 2022, 731 of the health checkup participants were able to have their abdominal ultrasound scans analyzed, of which 273 (37.3%) were found to have fatty liver. There was no difference in blood plasminogen activator inhibitor-1 concentration between participants without fatty liver (28.7 ng/mL) and those with fatty liver (28.4 ng/mL). Body mass index, blood alanine aminotransferase, triglycerides, and hemoglobin A1c were significantly higher in the group of participants with fatty liver.

研究分野：消化器内科学

キーワード：非アルコール性脂肪性肝疾患 PAI-1

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国における非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) の現状は、肝硬変・肝細胞癌に進行しうる非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) を含めて、患者数は約 2,000 万人と推定されている。本邦では成人男性の約 3 割が脂肪肝であることが知られており、脂肪肝のうち約 2 割が肝性肝炎、さらには肝硬変、肝細胞癌を発症する。最近では食事の欧米化と運動不足によるいわゆるメタボリック症候群が増加しており、それに伴って NAFLD/NASH も増加してきている。また NAFLD 全体では、死因の第 1 位は心血管疾患 (約 10%) であり、順に肝外悪性腫瘍 (約 5%)、肝硬変関連疾患 (約 2%) となっており、医学的に重要な問題となっている。

一方、青森県は男女とも日本一の短命県である。所属機関の弘前大学では、青森県短命県返上の根拠をつかむため、平成 17 年から、弘前市 (旧岩木町)、青森県総合健診センター等の連携の下、弘前市岩木地区住民 (人口約 1 万人) の生活習慣病予防と健康の維持・増進、寿命の延長を目指して「岩木健康増進プロジェクト健診」を実施している。本プロジェクトは、毎年約 1,000 人参加する大規模な一般住民健診で、平成 25 年度より文部科学省の COI (Center of Innovation) STREAM に採択され、現在の調査項目は分子生物学的項目から社会医学的項目までの広範囲におよび、一人当たり 2,000 項目にも及んでいる。所属機関からは消化器内科以外にも多数の診療科と研究室が参加し、さまざまな視点から検討を行い高齢者の疾病や生活習慣病などに関して新たな知見が得られている。

本研究でターゲットとする NAFLD/NASH の病態には、遺伝的素因や生活習慣を含む環境因子の他、脂肪組織から分泌されるアディポカイン (レプチン、アディポネクチン、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) など)、抗酸化物質、腸内細菌叢など様々な因子がかかわっている。近年、レプチンとアディポネクチンなどのアディポカインが NAFLD/NASH の病態に関与することが報告されているが、PAI-1 の関与については十分に検討されていない。

NAFLD/NASH は肥満人口の急増とともに増加しており、NAFLD 全体での死因の最多は心血管系疾患である。PAI-1 は、線溶系を介して心血管病変に関与する一方で、NAFLD/NASH では肝の炎症と線維化への関与が示唆されている。しかしながら、肥満・生活習慣を背景とする NAFLD/NASH の病態は極めて多因子性であり、それに影響を及ぼす範囲は広範囲である。そのため、NAFLD/NASH の病態を解明するためには、PAI-1 と超多項健診ビッグデータを包括して解析することが有望な戦略になると考えることから本研究を立ち上げた。

2. 研究の目的

わが国では生活習慣の欧米化と高齢化に伴い NAFLD/NASH が増加しており、NAFLD/NASH 全体の死因第 1 位は脳梗塞や心筋梗塞などの循環器疾患である。従って、NAFLD/NASH の病態を解明することは、医学的のみならず社会的にも重要な研究課題である。PAI-1 は循環器疾患や代謝性疾患の病態に関与すること判明しているが、PAI-1 と NAFLD/NASH の関連については十分に解明されていない。

本研究では、NAFLD/NASH の病態と PAI-1 の関連について、追跡調査ができる大規模な一般住民健診から明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、弘前大学大学院医学研究科の岩木健康増進プロジェクト健診に参加して、脂肪肝の有無を調べるために腹部超音波検査を行う。超音波検査では、肝臓内の脂肪量と肝硬度を定量的に測定して脂肪肝を診断する。具体的には超音波信号を用いたフィブrosキャンによって、肝内脂肪量は controlled attenuation parameter (CAP) を測定し、肝硬度は vibration-controlled transient elastography (VCTE) で評価する。腹部超音波検査の結果と血中 PAI-1 濃度を含む同プロジェクトの検査項目のデータを使用して、脂肪肝と血中 PAI-1 濃度の関係について多変量解析などで解析する。

4. 研究成果

令和3年度まではコロナ禍のため岩木地区健康増進プロジェクト健診が中止となっていたが、令和4年度からは規模を縮小して健診が再び開催できている。令和4年度では健診参加者のうち腹部超音波検査の解析をできた人数は731人(男性306;女性425人、平均年齢53.4歳)で、そのうち273人(37.3%)に脂肪肝(CAP med 248以上)を認めた。血中 PAI-1 濃度は、脂肪肝を認めない参加者群(28.7ng/mL)と脂肪肝を認める参加者群(28.4ng/mL)で差がみられなかった。Body mass index (BMI) (21.9kg/m² vs. 25.0kg/m², p<0.05) および、血中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) (18.9 U/L vs. 26.2U/L, p<0.05)、中性脂肪 (87.2mg/dL vs. 134.3mg/dL, p<0.05)、ヘモグロビン A1c (5.5% vs. 5.9%, p<0.05) は、脂肪肝を有する参加者群で有意に高値であった。

これまで本邦の健診受診者における脂肪肝の有病率はおよそ20~30%と言われており、過去のプロジェクト健診においても脂肪肝の有病率は同程度であったが、今回のプロジェクトでの脂肪肝の有病率は37%と高くなっていた。近年、高齢化と肥満者の増加に伴って脂肪肝の有病率も増加傾向にあると報告されている。今回の結果でも、脂肪肝を有する参加者群で肥満を示す BMI が、脂肪肝のない参加者群に比較して高値を示しており、これまでの報告同様に肥満と脂肪肝は関連していた。今後は脂肪肝の有病率について、肥満や年齢、性別による横断的研究のみならず、プロジェクト健診における脂肪肝について経年的に解析を進める予定である。

また脂肪肝は、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧症を有するメタボリック症候群と密接に関係している。今回の検討でも脂肪肝を有する参加者群において、肥満を示す BMI、脂質代謝の中性脂肪、糖代謝のヘモグロビン A1c いずれも、脂肪肝のない参加者群よりも高値を示し、プロジェクト健診においても、脂肪肝とメタボリック症候群の関連は明らかであった。さらに肝機能検査についても、平均値が正常範囲内ではあったが、肝逸脱酵素である ALT が脂肪肝を有する参加者群で高値を示しており、脂肪肝が肝機能に影響を及ぼしていると考えられた。

一方、血中 PAI-1 濃度については、我々が以前行った平成28年度のプロジェクト健診では、NAFLDを有する参加者で有意に血中 PAI-1 が高値であったが、今回の令和3年度のプロジェクト健診における血中 PAI-1 濃度については、脂肪肝を有する参加者群と脂肪肝のない参加者群では平均値に差が認められなかった。この結果については、令和3年度がコロナ禍であったためデータの収集・解析に遅れをとってしまい、十分な解析ができていないためと考えている。現在、データが徐々に利用可能となってきたので、今後、生活習慣や薬剤服用歴など様々な交絡因子を含めて解析することで、より詳細な結果を得ることができると考えている。

本研究は地域一般住民の大規模健康調査から得られたデータを用いて行う研究であり、コロナウイルス感染症による社会状況の変化が研究全体に大きく影響してくる。本研究でターゲットにしている NAFLD/NASH を診断するためには、脂肪肝を認めた上で更に飲酒量、肝炎ウイルス感染の有無、内服薬剤などの項目を確認する必要がある。しかしながら今回の研究期間がコロナ

禍と重なったため、問診データや採取した検体データの取り扱いなどに遅れが生じ、NAFLD/NASHを診断する項目を含めた解析ができなかった。岩木健康増進プロジェクト健診は、平成25年度よりCOI STREAMに採択され、さらに令和4年度には、共創の場形成支援プログラム(COI-NEXT)に採択されている。コロナ禍となってからは健診活動は中止となっていたが、令和5年度からは感染対策を十分に行なって、コロナ禍以前と同様の規模で再開されている。そして、現在はコロナウイルスの感染状況が落ち着いてきており、健診再開後の健診項目のデータが徐々に利用可能となってきている。今後は再開後の令和5年度からの健診データも含めて、横断的解析のみならず更に縦断的に解析を行い、NAFLD/NASHの病態形成におけるPAI-1の役割を解明することを目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------