



Title	Association Between Myristic Acid in Plasma Triglycerides and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Comprehensive Analysis of Plasma Lipids Using Supercritical Fluid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry
Author(s)	細江, 重郎
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105690
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	細江 重郎
論文題名 Title	Association Between Myristic Acid in Plasma Triglycerides and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Comprehensive Analysis of Plasma Lipids Using Supercritical Fluid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (2型糖尿病患者における血漿トリグリセリド中のミリスチン酸と代謝機能障害関連脂肪性肝疾患との関連: 超臨界流体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法を用いた血漿脂質の包括的解析)
〔目的(Objective)〕 近年、脂肪肝診療における代謝異常合併の重要性が指摘されており、それらを踏まえ新たな脂肪肝の概念として代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）という概念が提唱された。代謝異常の中でも特に2型糖尿病患者にMASLDを合併すると心血管疾患、慢性腎臓病、全死亡のリスクが上昇することが知られており、2型糖尿病とMASLDの間には強い関連が示唆されている。このMASLDの診断には従来肝生検が必要であったが、近年低侵襲な代替手段として血液リポドーム解析が注目されている。しかしこの血液リポドームに基づくMASLDの診断は非糖尿病の欧米人では有用であるものの、2型糖尿病患者ではその診断精度が低下することが知られている。つまり2型糖尿病の合併の有無によってMASLDの病態は異なっている可能性があり、2型糖尿病とMASLDを合併する患者の血中脂質プロファイルの特徴を明らかにすることはその病態解明に資する可能性がある。そこで2型糖尿病患者にMASLDを合併した際の血中脂質プロファイルを明らかにし、MASLDの病態解明を目指すことを目的とし、本研究を行なった。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 ＜方法＞【研究①】20～75歳の2型糖尿病患者143名を対象とし、血漿リポドームとMASLDとの関連を横断的に分析した。具体的には、MASLD合併の有無における血漿リポドームの群間比較を行い、MASLD合併に関連する脂質を抽出。次に二群間で顕著な違いを示した脂質クラスに着目、構成脂肪酸量を比較し特徴的な構成脂肪酸を抽出。さらに、抽出された脂質の構成脂肪酸量と、MASLDに関連する臨床因子との関連を評価した。【研究②】糖尿病治療目的で入院した26名を対象とし、研究①で同定した脂質が包括的な糖尿病治療の影響を受けるかどうかを評価した。具体的にはMASLD群(n=16)と非MASLD群(n=10)それぞれで候補脂質の治療前後の値を比較、その変化がMASLDの存在により影響を受けたかを評価。脂肪性肝疾患の合併の有無は画像検査結果に基づいて専門医が診断。血漿リポドーム分析は超臨界流体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（SFC-MS/MS）法により実施した。 ＜結果＞【研究①】対象患者のうちMASLDを合併した者（MASLDあり群）が84名、合併しない者（MASLDなし群）が59名であった。MASLDあり群はMASLDなし群より有意に若く、糖尿病罹病期間が短く、空腹時血糖値、体格指数（BMI）、インスリン抵抗性指標（HOMA-IR）、血清肝酵素が高値であった。SFC-MS/MSによる血漿リポドーム解析の結果、多様な脂肪酸組成を持つ349種類の脂質を同定した。MASLDあり群でMASLDなし群よりも2倍以上かつ有意に高値であった脂質は13種類あり、そのうち10種はTGであった。TGの構成脂肪酸のうち、MASLD合併の有無による群間差が最も大きかったのはミリスチン酸（FA 14:0）であった。また、MASLDの存在は共変量を調整した後も血漿TG中のFA 14:0が高値であることの独立した説明因子であった（ $\beta=0.310$ 、 $p<0.001$ ）。【研究②】2週間の包括的な糖尿病治療後、BMI、血糖値など多くの臨床パラメータが大幅に改善した。治療によりMASLDなし群と比較しMASLDあり群では血漿TGの構成脂肪酸が大きく減少し、中でもFA 14:0が最も大きく減少した。	
〔総括(Conclusion)〕 本研究の結果、さまざまな血漿脂質、特にFA 14:0を含有するTGの血中レベルが2型糖尿病患者におけるMASLDの合併と関連していることが示された。従来の血液リポドーム解析ではクロマトグラフィーの分離能が不十分なため、TGの脂肪酸と二重結合の総数のみを評価した報告がほとんどであったが、本研究では最新の技術であるSFC-MS/MSによるセミターゲットリポドミクス技術を用いることで、異なる脂肪酸組成を持つ脂質を個別に識別し評価することが可能となり、FA 14:0を多く含有する血中TGの増加とMASLDの関連が初めて明らかになった。本研究は2型糖尿病合併MASLD患者の血中リポドームを詳細に検討した初めての研究であり、2型糖尿病におけるMASLD合併のリスク評価や病態解明の一助となる可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 細江重郎			
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主 査	大阪大学教授	下村 伸一郎
	副 査	大阪大学教授	江口 英利
	副 査	大阪大学教授	山本 浩一

論文審査の結果の要旨

近年、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）の診断に血液リポドーム解析が注目されているが、2型糖尿病患者ではその精度が低下することが知られている。そこで2型糖尿病患者にMASLDを合併した際の血中脂質プロファイルを明らかにし、MASLDの病態解明を目指すことを目的とし本研究を行なった。本研究では最新の技術であるSFC-MS/MSを用い、異なる脂肪酸組成を持つ脂質を個別に識別し評価した。本研究の結果、さまざまな血漿脂質、特に FA 14:0 を含有する TG の血中レベルが2 型糖尿病患者におけるMASLDの合併と関連していることが示された。本研究は2型糖尿病患者においてMASLD合併の有無による血漿リポドームを詳細に検討した初めての報告であり、血漿TG中のFA 14:0の測定は2型糖尿病患者におけるMASLDの評価や管理に有用である可能性を見出した。したがって学位に値するものと認める。