

プレス通知資料 (研究成果)



報道関係各位

平成25年12月12日
国立大学法人 東京医科歯科大学

「非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の重症度を反映する 病理組織マーカーの同定」

ポイント

- 独自に開発した NASH 動物モデルやヒト NASH 症例において、特徴的な組織学的構造(hCLS: hepatic crown-like structure)を発見しました。
- 脂肪変性した肝細胞とマクロファージなどにより構成される hCLS は、炎症や線維化の原因となり、NASH の重症度に比例して出現していました。
- 今後、hCLS の詳細を明らかにすることにより、NASH の病態解明や新規バイオマーカーの探索、新しい治療法の開発に繋がると期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・小川教授、菅波特任教授らの研究グループは、山口大学、熊本大学、京都大学、大妻女子大学、ハートライフ病院、塩野義製薬との共同研究により、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH: non-alcoholic steatohepatitis)^{注1)}のヒトおよびマウスの肝臓において特徴的な組織学的構造(hCLS: hepatic crown-like structure)^{注2)}が存在することを解明しました(図1, 2)。

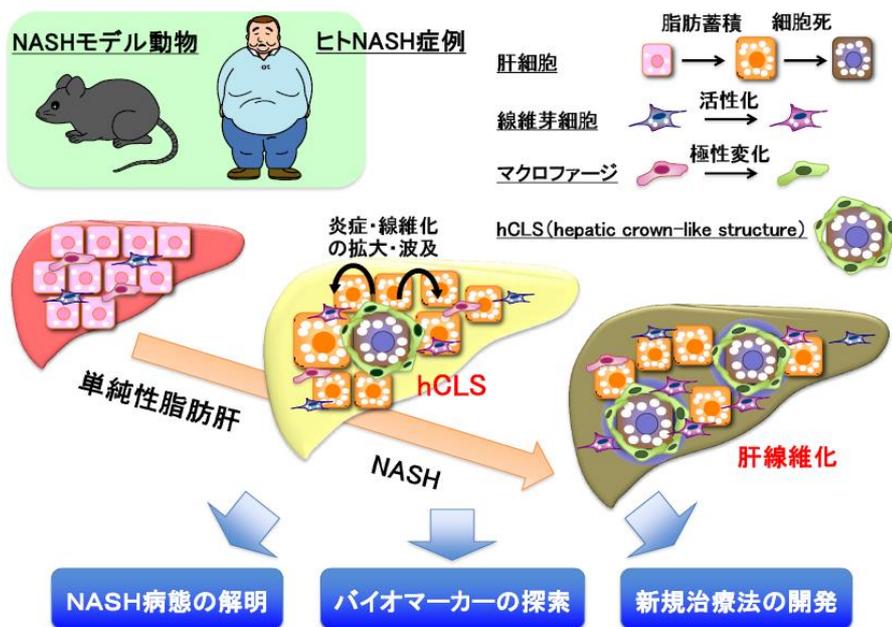


図1. hCLSを起点とする肝線維化発症のメカニズム

hCLS は脂肪変性した肝細胞をマクロファージ^{注3)}が貪食・処理する像で、肝臓の炎症や線維化^{注4)}の原因になり、NASH の重症度を反映しました。本結果は、これまで不明であった NASH が発症する仕組みを解明する重要な手がかりとなり、新規バイオマーカーの探索や新しい治療法の開発に繋がると期待されます。

この研究は、文部科学省ならびに厚生労働省科学研究費補助金などの支援の下で行われました。研究成果は、2013年12月11日午後5時(米国東部時間)に国際科学誌 PLOS ONE(プロスワン)のオンライン版で発表されます。

【研究の背景と経緯】

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease) はメタボリックシンドロームに合併し、特に NASH は、しばしば肝硬変症や肝細胞癌に進行する疾患として注目されています。従来、肝硬変症や肝細胞癌の原因の大部分は肝炎ウイルスやアルコールによるものでしたが、近年の肥満人口の急増に伴って、わが国の全人口の約 1%(100 万人)が NASH に罹患していると推定されます。このように、欧米に比較して肥満の程度が軽いわが国においても、NASH の新しい予防法・診断法・治療戦略の開発は緊急の課題です。しかしながら、NASH の発症機序は不明な点が多く、確定診断には侵襲的な肝生検が必要であること、現状では NASH に対する有効な治療法がないことが大きな問題となっています。

従来、ヒト NASH の病態を反映する動物モデルが乏しいことが、NASH 研究の障壁となっていました。最近、我々の研究グループでは、遺伝性肥満マウス(メラノコルチン 4 型受容体欠損マウス)に高脂肪食を与えることにより、肥満やインスリン抵抗性を背景に、脂肪肝からヒト NASH に特徴的な肝組織像を経て、最終的には、多発性の肝細胞癌を発症する新しい NASH 動物モデルを開発することに成功しました(図 3)。

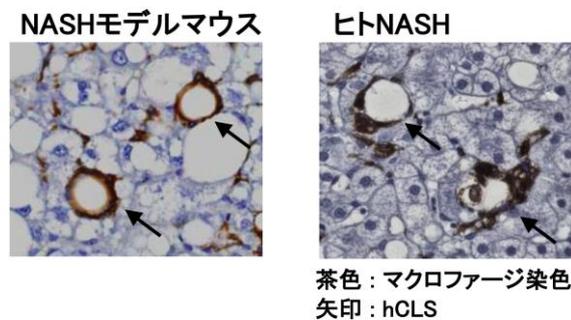


図2. NASHの肝臓におけるhCLS

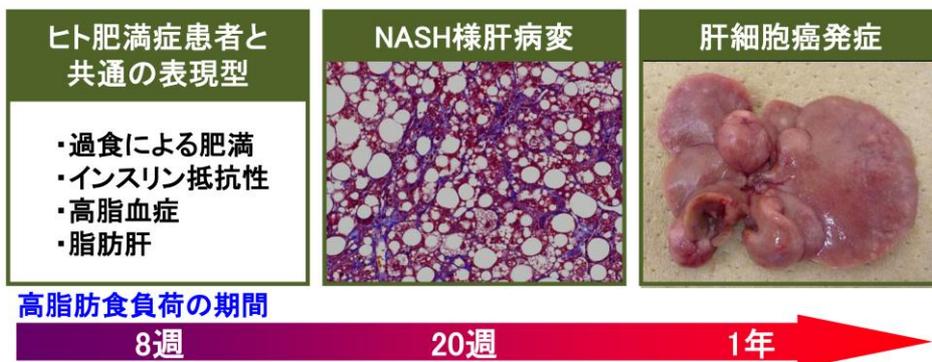
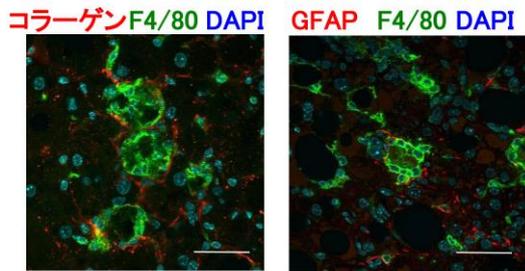


図3. メラノコルチン受容体欠損マウスを用いた新規NASHモデル

【研究の内容】

今回、我々が開発した NASH 動物モデルとヒト NASH 症例の肝臓において、共通する特徴的な組織学的構造 (hCLS: 王冠様構造) を発見しました(図 1, 2)。これは、脂肪変性により細胞死に陥った肝細胞をマクロファージ^{注3)}が取り囲み、貪食・処理する像と考えられます。hCLS は肝線維化に先行して認められ、肝線維化^{注4)}を引き起こす活性化線維芽細胞の集積やコラーゲン線維の沈着が認められました(図 4)。実際に、hCLS の個数は肝臓の線維化面積と比例し(図 5)、NASH の重症度を反映すると考えられます。また、hCLS を構成するマクロファージは、他のマクロファージと表面マーカーや性質が異なり、明確に区別されました。一方、同程度に肝障害が生じている慢性ウイルス性肝炎症例^{注5)}では、hCLS をほとんど認めませんでした。



F4/80: マクロファージマーカー
GFAP: 肝星細胞マーカー(活性化して線維芽細胞に転換)

図4. NASHの肝臓を用いた免疫蛍光二重染色 (NASHモデルマウス)

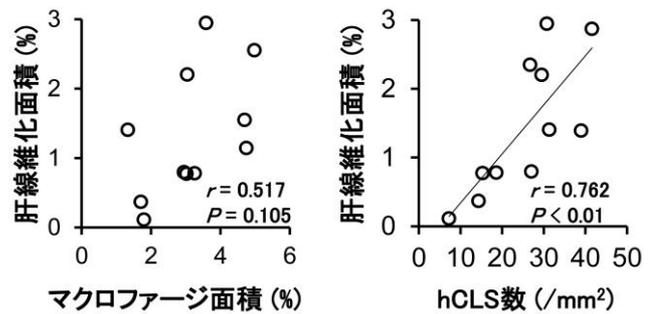


図5. hCLS数と肝線維化面積の相関 (NASHモデルマウス)

【今後の展望】

これらの結果より、hCLSはNASHに特徴的な病理組織マーカーであり、NASHの重症度を反映することが明らかになりました。これまで原因不明だった単純性脂肪肝からNASHの発症にhCLSが寄与と考えられます。今後、hCLSの詳細を明らかにすることにより、新規バイオマーカーの探索や新しい治療法の開発に繋がることが期待されます(図1)。

注1)非アルコール性脂肪性肝炎(NASH: non-alcoholic steatohepatitis)

肥満者では、肝臓内に過剰な中性脂肪の蓄積(脂肪肝)が認められ、アルコールをほとんど摂取しない場合に非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease)と呼びます。NAFLDは、進行せず良性の経過を示す単純性脂肪肝と、一定の割合で肝硬変、肝細胞癌へと進行する非アルコール性脂肪性肝炎(NASH: nonalcoholic steatohepatitis)に分けられます。NASHは国内に約100万人存在すると推定されていますが、その診断方法や治療方法は未だ確立していません。

注2)CLS: crown-like structure

近年、肥満を中心として発症するメタボリックシンドロームの病態形成に慢性炎症が深く関与することが知られています。実際、肥満の脂肪組織には、マクロファージをはじめ種々の炎症細胞が浸潤し、慢性炎症性の変化を呈します。特に、肥大化して細胞死に陥った脂肪細胞をマクロファージが取り囲んで貪食・処理する像はCLSと呼ばれ、全身のインスリン抵抗性と相関することが明らかになっています。本研究では、脂肪組織CLSと同様の組織学的構造(hCLS)をNASHの肝臓において発見し、NASHの重症度を反映する病理組織マーカーであることを初めて明らかにしました。

注3)マクロファージ

白血球の一種で、体内に侵入した細菌などを捕食して生体の感染防御に働く他に、死細胞やその破片などを貪食・処理し、生体の恒常性を保つ役割も担っています。炎症反応や組織修復などにおいて重要な働きをすることが知られています。

注 4) 肝臓の線維化

ウイルス感染やアルコール摂取、脂肪の過剰蓄積など様々な原因により肝臓で炎症が誘導された結果、肝組織が部分的に破壊され、その後、修復機転が働きます。この際、組織修復機構に持続的な炎症・ストレスが加わると、過剰なコラーゲン線維の蓄積が生じて線維化に至ります。線維化が進行すると肝機能が障害され、肝硬変症を発症し、肝細胞癌の発症リスクも増大します。

注 5) 慢性ウイルス性肝炎

B 型、C 型などの肝炎ウイルスに感染することにより、慢性的な炎症が肝臓に生じる疾患。現在、わが国では、肝硬変症や肝細胞癌の多くは慢性ウイルス性肝炎から発症しますが、慢性ウイルス性肝炎が少ない欧米諸国では、NASH が最大の原因になっています。慢性ウイルス性肝炎に関しては、予防法が確立し、有効な治療法が次々に開発されているため、近い将来、わが国においても NASH が肝硬変症や肝細胞癌の最も重要な基礎疾患になると予測されます。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
分子内分泌代謝学分野 小川佳宏(おがわ よしひろ)
臓器代謝ネットワーク講座 菅波孝祥(すがなみ たかよし)
TEL: 03-5803-5966 FAX: 03-5803-0261
E-mail: ogawa.mem@tmd.ac.jp, suganami.mem@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp