

1

特集 糖尿病とNAFLD / NASH

NAFLD/NASHの病因と病態

宮澤 崇¹⁾，小川佳宏²⁾

1)九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学 講師
2)九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学 教授

異所性脂肪とは脂肪細胞以外の実質細胞，とくに肝実質細胞や骨格筋細胞などに蓄積した脂肪を指す言葉であり，異所性脂肪の過剰な蓄積によりインスリン抵抗性を惹起し肥満に合併する生活習慣病の発症をもたらす。非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease；NAFLD）は，典型的な異所性脂肪蓄積疾患であり，内臓脂肪型肥満，糖脂質代謝異常，高血圧症などと深く関連するため，メタボリックシンドロームの肝臓における表現型と考えられている。NAFLDのなかでも過剰な脂肪蓄積による肝実質細胞の壊死や炎症所見・線維化を呈する非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis；NASH）は進行性の慢性肝疾患であり，高頻度に肝硬変から肝臓がんを発症するため，NASHの発症基盤の解明は重要な研究課題となっている。本稿では，NASHの発症・進展メカニズムを慢性炎症とミトコンドリア機能異常といった観点を中心に概説する。

異所性脂肪とは

人類が過ごしてきた時代は，その大半が食料を十分に確保できないものであり，余剰なエネルギーを蓄えておく器官としての脂肪組織は，生存するためには欠くことのできない重要な臓器である。脂肪組織は存在する部位に応じて大きく皮下脂肪と内臓脂肪に分けられるが，それぞれの脂肪組織の機能はエネルギー貯蔵臓器としてもアディポサイトカイン分泌臓器としても大きく異なることが知られている。一方，異所性脂肪とは非脂肪組織に過剰に存在する脂肪のことで，皮下脂肪，内臓脂肪に次ぐ「第3の脂肪」と呼ばれることがある。厳密には脂肪細胞以外の非脂肪細胞，とくに肝実質細胞や骨格筋細胞などに蓄積した脂肪を指

す言葉である。異所性に蓄積する脂肪量は皮下脂肪や内臓脂肪と比較するとごく少量であるが，近年，異所性脂肪がインスリン抵抗性を引き起こし，肥満に合併する生活習慣病を発症する原因の1つとして注目されている。

異所性脂肪蓄積疾患としてのNAFLD/NASH

非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease；NAFLD）は，代表的な異所性脂肪蓄積疾患であり，内臓脂肪型肥満，糖脂質代謝異常，高血圧症などと深く関連するため，メタボリックシンドロームの肝臓における表現型と考えられている。NAFLDのうちの多くは，長い時間を経ても脂肪肝のままでほとんど進行がみら

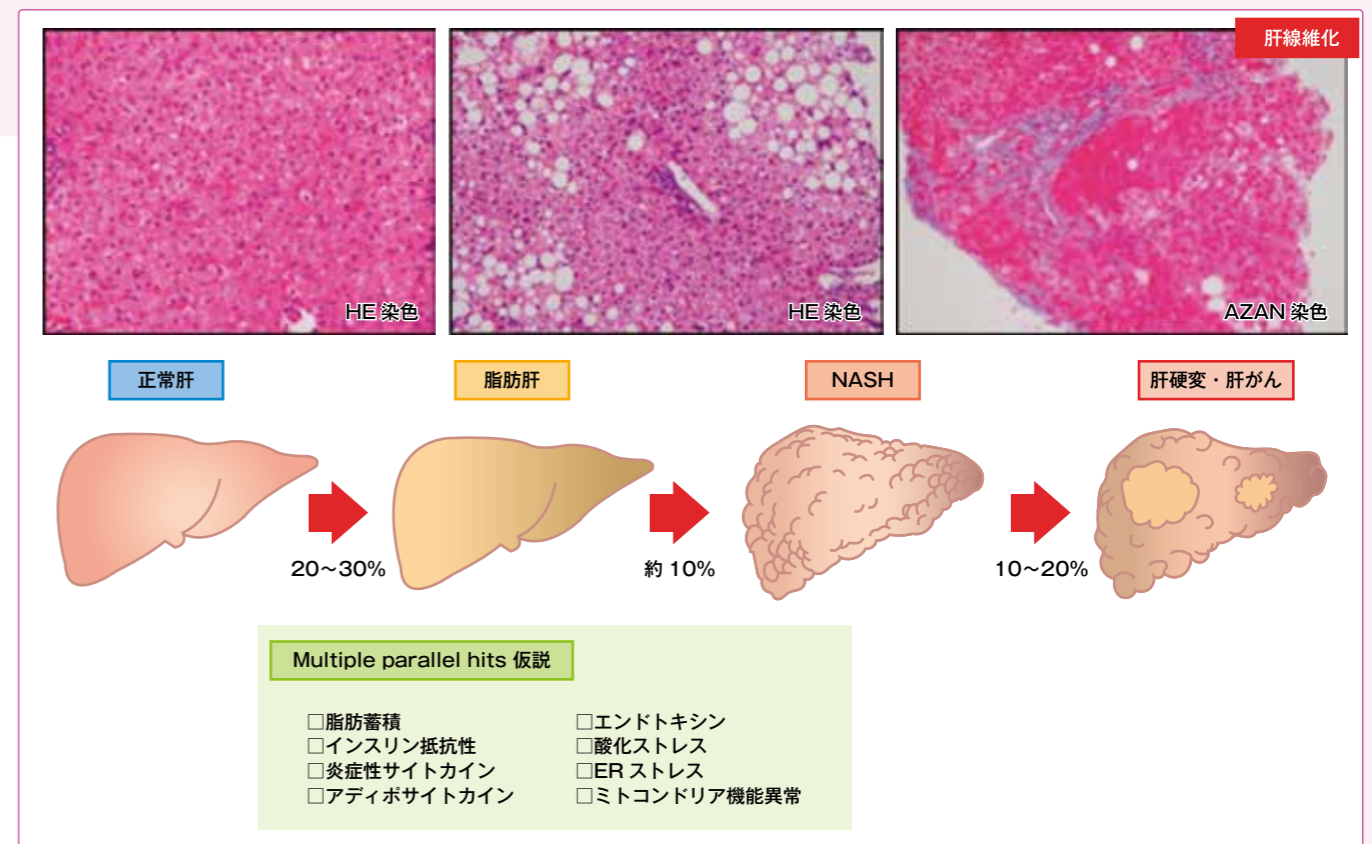


図1 NASHの発症・進展

れない非アルコール性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver；NAFL）が占めているが，一部は過剰な脂肪蓄積による肝実質細胞の壊死・炎症所見から線維化を伴う非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis；NASH）に進行する（図1）。NASHは進行性の慢性肝疾患であり，高頻度に肝硬変から肝臓がんを発症する。我が国のNASHの有病者数は200～300万人と推定されており，糖尿病・肥満などの生活習慣病の増加や超高齢化が進む我が国においてNASHあるいはNASH肝臓がんの罹患率が急増していることから，NASH発症のメカニズムの解明や治療法の開発は喫緊の課題となっている。

NAFLD/NASHの背景因子には，年齢や遺伝的要因，女性ホルモンや成長ホルモンなどの関与が示唆されているが，最も重要な因子は肥満（内臓脂肪型肥満）であり，メタボリックシンドロームの構成要素である2型糖尿病，脂質異常症，高血圧症と関連しており，なかでも2型糖尿病はNAFLD/NASHの発症・進展との関連性が強い。NAFLD/NASHの発症・進展の機序としては，first hit

としてNAFLが起これり，さまざまな要因がsecond hitとなってNASHを発症するtwo hit theoryが考えられていた¹⁾。しかしながら必ずしもすべての症例がNAFLを経由しないことが明らかとなり，現在ではmultiple parallel hits hypothesisという概念が提唱されている²⁾。これは肝細胞への脂肪蓄積によるインスリン抵抗性を基盤として，炎症・線維化の進展に寄与する炎症性サイトカイン分泌や酸化ストレス，アディポサイトカイン分泌異常，腸管からのエンドトキシンの流入，ERストレスやミトコンドリア機能異常などがほぼ同時に進行してNAFLD/NASHの発症および病態進展に関与しているという考え方である。

NASHモデルマウスの作製

現在，世界中でNASHの病態進展に関するメカニズムの解明とそれに基づく治療法の開発が精力的に進められ