

3

特集

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) —臨床の現状と課題—

3 NAFLD/NASHの病因—脂質代謝異常を中心に—

NAFLD/NASHの病因 —脂質代謝異常を中心に—

中牟田 誠

国立病院機構九州医療センター 肝臓センター 部長

NAFLDの発症とNASHへの進展については、脂質代謝異常、糖代謝異常、脂肪蓄積、腸内細菌叢変化、遺伝的素因などの、多種の因子が複雑に絡み合っている(多重平行ヒット仮説: multiple parallel hits hypothesis)。肝臓に脂肪が蓄積する事象がNAFLDの病態の基本であり、最終的にこれらの因子の影響は、肝臓での脂質代謝異常に集約されることとなる。蓄積する脂肪の中心は脂肪酸(中性脂肪)となるが、NAFLDにおいては脂肪酸の合成が亢進する一方で、分解(酸化)が低下している。また、中性脂肪はリポ蛋白として血中へ分泌されるが、一部の症例では低下し脂肪蓄積が加速されている可能性がある。NAFLDに対しては、種々の治療が試みられており、直接的に間接的に脂質代謝異常は改善されることになるが、より効果的に是正する治療法を検討する必要がある。

はじめに

当初、NAFLD/NASHの病因に関しては、肥満や糖尿病などの背景因子(1st hit)でNAFL(nonalcoholic fatty liver)が生じ、さらに、酸化ストレスなどの2次性の要因(2nd hit)が加わりNASHへと進展する2ヒット仮説(two hit hypothesis)が提唱されていた¹⁾。しかしながら、現在は多種の要因(脂質代謝異常、糖代謝異常、脂肪蓄積、腸内細菌叢変化、遺伝的素因など)が、肝臓を中心として臓器間ネットワークを形成し、複雑にかつ同時に関与してNAFLD/NASHが形成されるという、多重平行ヒット仮説(multiple parallel hits hypothesis)が主流となっている²⁾。NAFLD/NASHの病態の基本は、肝組織への脂肪の沈着であり、種々の要因は最終的には

脂質代謝異常へと集約される。したがって、本稿においては、肝臓での脂質代謝の異常を、種々の要因の影響を踏まえながら述べていきたい。さらに、脂質代謝からみたNAFLD/NASH治療へのアプローチについても言及したい。

NAFLD肝における脂質代謝 (図1)

NAFLDにおいては、脂質、特に脂肪酸(中性脂肪)が蓄積しているが、脂肪酸の合成は亢進し、一方、その分解(β酸化)は低下している。脂肪酸の合成は、主に転写因子であるsterol regulatory element binding protein-1c (SREBP1c)で正に制御されており、NAFLDではその発現は亢進している³⁾。SREBP1cは酸化コレステロー

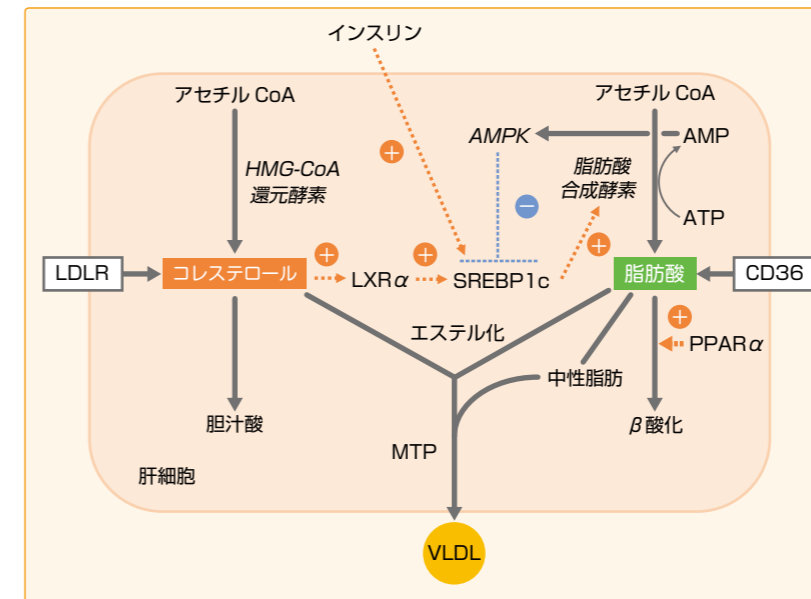


図1 肝細胞における脂質代謝
脂肪酸合成の正の転写因子SREBP1cは、オキシコレステロールをリガンドとするLXRαと、インスリンシグナルにより正に、AMPKにより負にコントロールされている。NAFLD肝では、これらの制御機構が破綻しており、脂質の蓄積にもかかわらず、脂肪酸の合成が亢進している。一方、脂肪酸はミトコンドリアでβ酸化をうけエネルギー(ATP)を産生するが、NAFLD肝では正の転写因子PPARαの活性が低下しており、脂肪酸酸化は低下している。また、脂肪酸はコレステロールとエステル化され、中性脂肪とともにMTPによりリポ蛋白(VLDL)として、血中へ放出されるが、一部のNAFLD肝ではMTP活性が低下している可能性がある。

ル(オキシステロール)とインスリンにより正へ、AMP-activated protein kinase (AMPK)により負へ制御される。コレステロール単独は細胞質中では結晶化すると細胞毒性を示すために、細胞膜以外のコレステロールは、基本的には脂肪酸とエステル結合した形で存在する。したがって、コレステロールが合成または取り込まれた場合には、その代謝物である酸化コレステロールは、リガンドとして転写因子liver X receptor α (LXRα)を活性化させる。さらにLXRαはSREBP1cを活性化し、脂肪酸の合成を促進するが、NAFLD肝においてはこの系は亢進している⁴⁾。動物モデルにおいては、脂肪酸投与のみではNAFLの形成にとどまるが、これにコレステロールを付加するとNASHが形成されること(fast food diet mouse)が報告されている⁵⁾。この機序としては、コレステロール付加により、さらに脂肪酸合成が促進したことが、1つの要因として考えられる。NAFLD肝においては、インスリンシグナルによりSREBP1cの発現は増加して、脂肪酸合成は亢進している(糖代謝異常を参照)。AMPKは脂肪酸合成でのATP消費に伴うAMP増加により活性化され、脂肪酸合成のネガティブフィードバック機構を形成している。NAFLDにおいては、AMPKの活性は低下しており、SREBP1cの抑制が破綻している³⁾(「脂肪蓄積」を参照)。したがって、NAFLD肝においては、脂肪酸合成に対してアクセルが踏みっぱなしで、ブ

レーキが壊れた状態となっている。
肝臓で合成や取り込まれた脂肪酸は、ミトコンドリアのβ酸化により分解され、ATPを産生する。β酸化に関連する遺伝子発現を主に制御しているのが、転写因子peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα)であり、NAFLD肝では、その活性は低下している⁶⁾。PPARαのリガンドは、遊離脂肪酸や脂肪酸代謝産物であるロイコトルエンB4(プロスタグランジン)であるが、フィブラート系薬剤もリガンドである(「脂質代謝からみたNAFLD/NASH治療へのアプローチ」を参照)。
合成や取り込まれた脂肪酸は、中性脂肪やコレステロールエステルとしてリポ蛋白(VLDL)として血中へ分泌され、多臓器や組織へ脂肪酸とコレステロールの供給を行う。その分泌過程でマイクロゾーム中性脂肪輸送蛋白(microsomal triglycerides transfer protein: MTP)が重要な役割を果たす。NASHにおいては、MTPの遺伝子多型が関連するとの報告や⁷⁾、ヒトNASH肝でその遺伝子発現が低下しているとの報告がある⁸⁾。MTP欠損症が無βリポ蛋白血症で、著明な低コレステロール血症と低中性脂肪血症を示し、脂肪吸収障害やそれに伴う脂溶性ビタミンの欠乏症状を示す。一方で、ある程度の遺伝子発現があるMTP変異の場合には、血中中性脂肪が上昇しない脂肪肝が形成される可能性がある。日本では欧米と異なり、脂肪肝の約3割が非肥満(BMI<25)で