

検査、治療法確立目指す

欧米型食生活などを背景に非アルコール性脂肪肝疾患が増加している。中でも肝硬変や肝がんに行進する「非アルコール性脂肪肝炎（NASH＝ナッシュ）」は発症メカニズムが不明で治療も難しい。東京医科歯科大や九州大、名古屋大などのグループは、短期間で動物にNASHを発症させる経過再現に成功。病態解明をはじめ、検査や治療法の確立、創薬に向けての一步として注目されている。

（宮田奈津子）

短期間で疾患再現

非アルコール性脂肪肝疾患が進行し、肝臓に炎症や線維化がみられるNASHは、飲酒ではなく、糖尿病やメタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）などが背景にある。脂肪肝の約10%がNASHに移行、さらに約10%が肝硬変や肝が



NASHの進展メカニズム解明



脂肪肝を発症させたマウスに、肝線維化を起こす少量の化学物質

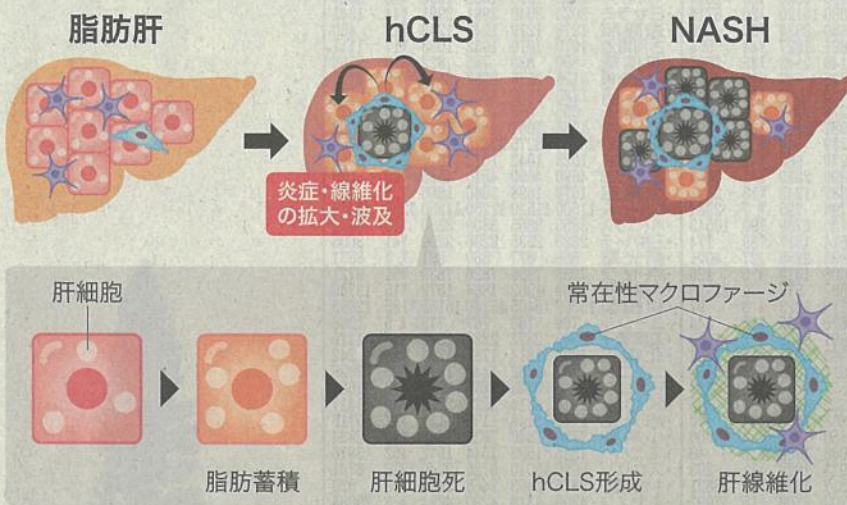
んを発症すると考えられている。患者数は増加傾向にある一方、脂肪肝からNASHへの進行過程は未解明で、確定診断には肝臓の一部を採取する肝生検が必要になるなど身体の負担も大きい。早期発見の手がかりとなるバイオマーカーもなく、治療法も確立されていない。

NASHの病態解明に取り組むのは九州大・小川佳宏教授（兼東京医科歯科大教授）＝写真＝と名古屋大・菅波孝祥教授らのグループ。研究では約1週間でNASHを発症する動物モデルの開発に成功した。その過程で、異物を捕食する白血球の一種である「マクロファージ」が作り出す微小環境が、肝線維化を促進していることが分かった。これまでのマウスでは、NASHの病変を見るためには約20週間が必要だった。しかし、脂

を投与。すると、約1週間でNASHの病変を再現できたという。

小川教授は「NASHは5～10年をかけて進行する。その状態を研究で再現することは困難だった。短期間で病変を見ることができ、スピード感のある研究

NASHの進展メカニズム



※小川佳宏教授の資料を基に作成

が可能になる」と指摘する。

肝線維化への分岐点

一連の研究から、異物を捕食するマクロファージが作り出す環境が、脂肪肝からNASHに行進する分岐点になっている可能性も浮き上がった。

では、どのようにNASHは発症するのか。肝臓に脂肪が蓄積することで肝細胞が細胞死に陥

り、肝臓に常在しているマクロファージが周辺を取り囲む。そして死滅した細胞を処理するためにhCLS（王冠様構造）と呼ばれる正常な組織にはない特徴的な微小環境を作り出し、周辺を線維化していくというラスト。

小川教授は「線維化は本来は細胞を再生させる修復反応だが、食生活や加齢など、さまざまな要因から線維化が収束しないとNASHにつながるっていく」と分析する。

脂肪肝は生活習慣の見直しなどによって健康な状態に戻していくことが可能だ。しかし、NASHの進行が始まると現状では食い止めるのが難しい。その分岐点としてhCLS形成という現象が注目されている。

小川教授は「NASHへの進行過程はブラックボックスだった。今回の発見は解明に向けた一つの手がかり。病態を把握することで、早期発見や効果的治療方法の確立、薬の開発につなげていきたい」と話している。

これらの研究成果は、国際科学誌「JCIインサイト」オンライン版で発表されている。