

非アルコール性脂肪肝炎治療に道

名古屋大学環境医学研究所の菅波孝祥教授と伊藤美智子特任准教授らの研究グループは、東京医科歯科大学生体材料工学研究所の田村篤志准教授らと共同で、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）ではマクロファージへのコレステロール蓄積が肝線維化を促進していることを明らかにしたと発表した。NASHマウスモデルやヒトNASHサンプルの解析でわかった。NASHマウスモデルで蓄積したコレステロールの排泄により肝線維化を抑制できることも確かめた。NASHの治療法開発につながる成果と期待される。成果は国際学術誌「Journal of Experimental Medicine」6月19日号に掲載された。

マクロファージへの コレステロール蓄積

肝線維化促進で症状悪化

名古屋大が説明

ロファージ蓄積を介してNASHが発症することを明らかにしていた。今回研究グループは、細胞死に至った肝細胞内部にコレステロール結晶が形成されていることを発見。死肝細胞の周囲に集積するCD11c陽性マクロファージにおけるコレステロール含量の増加と共にその融解機関であるリソソームに障害が引き起こされていることを明らかにした。この様子はヒトNASH肝でも観察された。

さらにリソソーム選択的に細胞内コレステロールの排泄を促進する超分子ポリロキタキサンを同定。NASHマウスモデル

世界的に肥満は増加し、国内でも健康診断受診例の約3割に脂肪肝が認められている。脂肪肝のうち約1〜3割が炎症と線維化を特徴とするNASHに進展し、肝細胞がんにつながる。一方で、NASHで蓄積する細胞障害性の脂質による病態増悪メカニズムは不明だった。

これまで研究グループは独自のNASHモデルマウスを用いて、死肝細胞周囲へのマク

に6週間持続的に皮下投与したところ、CD11c陽性マクロファージのコレステロール含量が選択的に低下し、線維化促進形質が抑制され肝線維化が改善されることが確かめられた。培養マクロファージを用いて解析したところ、コレステロールの過剰蓄積でリソソーム障害を引き起こされ、TFE転写因子ファミリーなどを介して線維化促進因子の発現が誘導されることを明らかにした。