

導く。

## 2. 線維化

Kupffer 細胞や星細胞は、ROS によりアポトーシスに陥った肝細胞を貪食するとコラーゲン産生に働く TGF- $\beta$  の分泌を亢進させる。また、星細胞自体はコラーゲンを産生する myofibroblast へと変化する<sup>10)</sup>。さらに、ROS により生じた脂質過酸化物質も Kupffer 細胞や星細胞に取り込まれ、同様に線維化を亢進させる。一方、活性化された星細胞から分泌されるレプチンは肥満と NASH をつなぐ物質として注目されており、類洞内皮細胞や Kupffer 細胞での TGF- $\beta$  産生を誘導するとともに、PDGF を介して星細胞を増殖し肝線維化を促進させる。このようにウイルス性慢性肝疾患のみならず、アルコール性肝疾患、NASH において、産生された ROS により線維化が惹起される。

## 3. 癌化

ROS は、DNA 障害、脂質過酸化、シグナル伝達の修飾などを介して肝発癌に関与するとされている。たとえば、C 型肝炎ウイルス陽性の原発性肝癌組織では、非癌部に比べて酸化 DNA 障害の指標である 8-OHdG の陽性率が有意に高いこと、IFN 治療により C 型肝炎ウイルスの持続陰性化と肝炎沈静化をもたらされた患者で、4-HNE が著明に減少し肝発癌のリスクが有意に抑制されるなどの報告は、ROS と肝発癌との関連を臨床的に裏づけるものである。一方、基礎的な検討から B 型肝炎ウイルストランスジェニックマウスに C 型肝炎ウイルスに対する持続的な免疫反応を誘導する慢性炎症による ROS 産生を介して高分化型肝細胞癌が発生すること<sup>11)</sup>、C 型肝炎ウイルスコア遺伝子トランスジェニックマウスでは炎症よりむしろ脂肪蓄積が高分化型肝細胞癌が発生することが明らかになった<sup>12)</sup>。さらに、ROS は古典的な MAPK である ERK1/2 (extracellular signal regulated-kinase) の活性を増進し細胞増殖を誘導し、DNA 障害と相まって肝発癌のリスクを上昇させる。また、ROS は Bcl-2 family など細胞の生存に関与する遺伝子を誘導し、酸化された細胞の増殖に有利に働く。このように基礎的な検討から ROS と肝発癌との関連が示

る。また NASH では脂肪肝に比べ、肝細胞での鉄含有量が多い傾向にあるが、鉄の過剰沈着は Fenton 反応を介して ROS 産生をもたらす。瀉血療法は人工的に鉄欠乏性貧血を起こすため、骨髄での赤血球造血を亢進する。その結果、肝細胞内での貯蔵鉄が減少し、ROS による細胞障害を防止しうる。また、長期に施行することで、C 型肝炎の線維化の進展抑制も期待できる<sup>13)</sup>。

② 肝保護療法……ウルソデオキシコール酸の作用機序としては、利胆作用、細胞保護作用に加えて抗アポトーシス作用や抗酸化作用が明らかになっている。その機序としては、Bcl-2 ファミリーのなかで pro-apoptotic な作用を有する Bax の機能抑制や、ROS 消去系である肝細胞内グルタチオンの産生増強があげられる。一方、グリチルリチン製剤は、GST (glutathione S transferase) やカタラーゼ活性の増強や末梢血リンパ球における GSH 量の増加などを介して抗酸化作用を有する。

## 2. 生活習慣病としての肝疾患(とくに NASH)<sup>14-16)</sup>

① ビタミン E ( $\alpha$  トコフェロール)……脂溶性ラジカルスカベンジャーとして脂質過酸化を抑制し、星細胞の活性化を阻害することで、肝線維化を防止する。慢性 C 型肝炎にも抗酸化効果が期待できる。

② Metoformin……ビグアナイド系 II 型糖尿病薬であるとともに、肝や筋肉で AMPK (AMP-activated protein kinase) の活性化を介し、FFA の  $\beta$  酸化を亢進させる。加えて脂肪組織や FFA の蓄積した肝細胞での TNF- $\alpha$  産生を抑え、Mt 呼吸鎖の機能を改善する。

③ Thiazolidinediones (TZD)……II 型糖尿病薬であり、そのおもな作用機序は PPAR $\gamma$  の活性化である。Metoformin と同様に、AMPK を介して FFA の  $\beta$  酸化を亢進させる。

④ Fibrate……PPAR $\alpha$  を活性化し CPT-1 などの脂質代謝関連酵素の発現を増強させ、Mt の脂質酸化を促進する。

## おわりに

わが国における肝疾患の大半はウイルス性肝疾患であり、それに続くものが生活習慣病である脂肪肝、NASH、さらにはアルコール性肝障害である。これら肝疾患の病態形成に、さまざまな機序で産生された ROS が重要な役割を果たしていることが明らかになってきており、今後、肝疾患治療における抗酸化療法の位置づけはますます高くなっていくことが予想される。加えて、抗酸化機構の加齢に伴う変化が高齢者の肝疾患の病態にどのように関与するかは、これから解明されるべき課題である。今後の抗酸化機構研究の

## 肝疾患の抗酸化治療

慢性肝疾患としての過剰な ROS が、種々の慢性肝疾患の病態形成に中心的な役割を果たすことから、抗酸化療法が共通した治療手段となりうると

## アルコール性肝疾患

瀉血療法……C 型肝炎では B 型肝炎

発展が肝疾患治療のあらたな展開をもたらすものとして期待される。

#### 文献

- 1) Waris, G. et al. : *Mol. Cell. Biol.*, **21** : 7721-7730, 2001.
- 2) Bureau, C. et al. : *J. Biol. Chem.*, **276** : 23077-23083, 2001.
- 3) Okuda, M. et al. : *Gastroenterology*, **122** : 366-375, 2002.
- 4) Day, C. P. and James, O. F. W. : *Gastroenterology*, **114** : 842-845, 1998.
- 5) Reid, A. E. : *Gastroenterology*, **121** : 710-723, 2001.
- 6) Lieber, C. S. et al. : *J. Clin. Invest.*, **83** : 1682-1690, 1989.
- 7) Angulo, P. : *N. Engl. J. Med.*, **346** : 1221-1231, 2002.
- 8) Iyoda, K. et al. : *Cancer*, **97** : 301-326, 2003.
- 9) Johnson, T. M. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93** : 11848-11852, 1996.
- 10) Canbay, A. et al. : *Lab. Invest.*, **83** : 655-663, 2003.
- 11) Nakamoto, Y. et al. : *J. Exp. Med.*, **188** : 341-350, 1998.
- 12) Moriya, K. et al. : *Cancer Res.*, **61** : 4365-4370, 2001.
- 13) Kato, J. et al. : *Cancer Res.*, **61** : 8697-8702, 2001.
- 14) Neuschwander-Tetri, B. A. et al. : *Hepatology*, **38** : 1008-1017, 2003.
- 15) Yamauchi, T. et al. : *Nat. Med.*, **8** : 1288-1295, 2002.
- 16) Lindor, K. D. et al. : *Hepatology*, **39** : 770-778, 2004.

\* \* \*

## NASHと酸化ストレス

*Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of NASH*

### Key point

- NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)を含むNAFLD(非アルコール性脂肪性肝疾患)は肥満、糖尿病、高脂血症などのインスリン抵抗性と強い関連性がある。
- 脂肪肝からNASHが発症する際の機序として“two-hit theory”が考えられている。First-hitは脂肪肝の発症である。
- 脂肪肝に酸化ストレス(サイトカイン、エンドトキシンなどがsecond-hitとして働き、ミトコンドリアの機能障害をもたらされる)。
- ミトコンドリアの機能障害により過剰に産生されたROSが酸化ストレスとして働き、直接的にはあるいはサイトカインの発現や脂質過酸化を介してNASHの病態を形成する。
- ミトコンドリアの機能改善をめざした薬物療法、運動療法はNASHの治療法として有用である。

1980年にLudwigらが、飲酒歴のない20例にアルコール性肝炎類似の肝組織所見を認め、非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)という疾患概念を提唱した<sup>1)</sup>。その後、NASHを含む非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)は肥満・糖尿病・高脂血症などのインスリン抵抗性症候群との強い関連性が指摘されるようになり、食生活の変化に伴いわが国でもその重要性が認識されてきている。アメリカではNAFLDはもっとも一般的な肝疾患であり、肥満者の70%および非肥満者の35%に脂肪肝が認められ、さらに肥満者の20~25%がNASHを合併し、2~3%は肝硬変であると報告されている<sup>2)</sup>。わが国での肥満者は増加傾向にあり、そのなかでも高度肥満者(body mass index: BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)は250万人にのぼる。アメリカではBMI > 30 kg/m<sup>2</sup>の高度肥満者の10%がNASHとされていることから、単純に計算をあてはめるとわが国の高度肥満に伴うNASH患者は約25万人にものぼり、今後大きな臨床上的問題となる肝疾患である。

佐々木 裕/熊本大学大学院医学薬学研究所消化器内科学  
Yutaka SASAKI

### NASHの病因

脂肪肝からNASHが発症すると考えられているが、その詳細な機序は不明である。現状では“two hits theory”がその経過を説明するうえで有用とされている<sup>3)</sup>。すなわち、第1段階(first hit)としての肝細胞での脂肪沈着に引き続き、第2段階(second hit)としてさまざまなストレスが加わり肝組織の炎症、線維化、壊死が引き起こされるというものである。

#### 1. First hitとしての肝細胞の脂肪沈着(脂肪肝)

脂肪肝とは肝細胞内に中性脂肪(TG)が過剰に蓄積する病態であり、その成り立ちには脂肪酸代謝のバランス不均衡が大きく関与している。肝細胞における脂肪酸プールの増加を生じさせるものとして、①脂肪組織由来の遊離脂肪酸(FFA)、②食事由来のFFA、③糖質、アミノ酸からの肝での脂肪酸合成、④IDLの取込みによるFFA増加があげられる。一方、消費系としては、⑤ミトコンドリア(Mt)や小胞体における $\beta$ 酸化または $\omega$ 酸化、⑥コレステロールエステルやリン脂質などの合成、⑦ミクロゾーム-トリグセリド(TG)転送蛋白(microsomal triglyceride transfer protein: MTP)によるTGの移送およびVLDL合成とその血中への分泌が考えられる。したがって①~④の増加または⑤~⑦の低下により脂肪酸代謝のバランスが乱されると、脂肪肝をもたらされる。たとえば、肥満やII型糖尿病などでインスリン抵抗性が起こると、脂肪組織におけるTGの加水分解から血中へのFFAの放出が

### サイドメモ 1

#### NASHの診断

NASHの診断には、①非飲酒者、②肝組織所見が脂肪性肝炎(steatohepatitis)を呈すること、③他の肝障害の原因を認めないことの3点を満たす必要がある。現時点ではNASHに特異的なマーカーが存在しないため、診断の基本は除外診断とならざるをえない。

具体的には、①2002年アメリカ肝臓学会では、タノールに換算して男性20~30g/day以下、女性20g/day以下を非飲酒者と定義している。②「非飲酒者であるにもかかわらずアルコール性肝炎と類似の肝組織所見を呈する」ものをNASHと命名したことから、肝病理組織診断はもっとも重要である。また、飲酒歴の否定なしでは肝病理組織からアルコール性肝障害(alcoholic liver disease)との鑑別は困難である。肝病理組織診断分類としてはBruntらのものが代表的である。③アルコール性肝障害をはじめ薬剤性肝障害(ジピン、タモキシフェンなど)、代謝性肝疾患などによる発症NASHの原因であり、これらの鑑別およびアルコール性肝炎や自己免疫性肝炎などの除外が必要である。

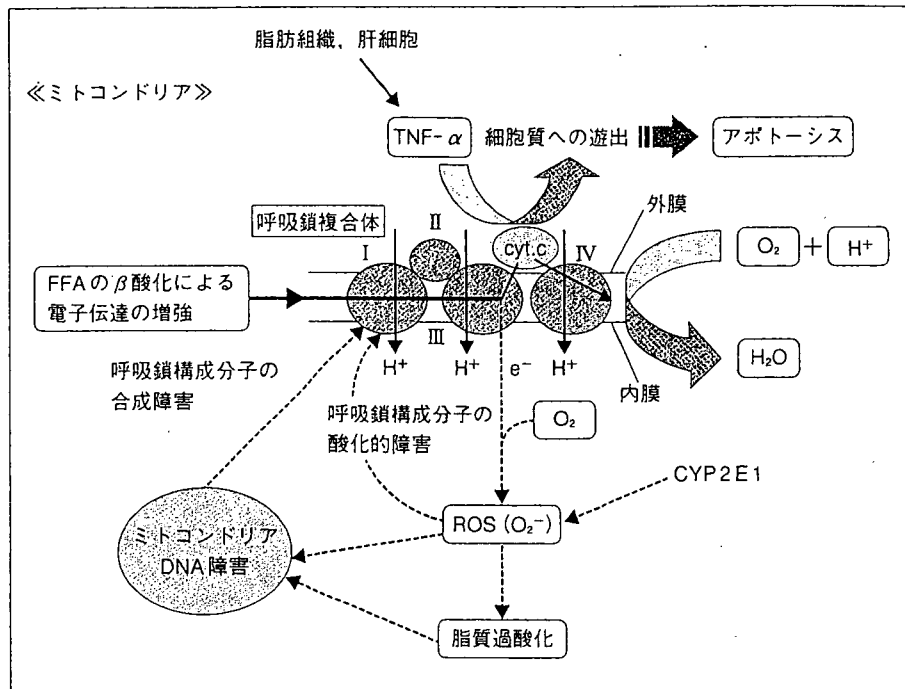


図1 NASHにおけるミトコンドリア機能障害

脂肪肝において蓄積したFFAを代謝するために亢進した $\beta$ 酸化の結果、形成されたNADH, FADH<sub>2</sub>が、電子(e<sup>-</sup>)をミトコンドリア呼吸鎖に“より多く”運び込む。一方、脂肪組織やFFAの蓄積した肝細胞より放出されるTNF- $\alpha$ の影響で、複合体IIIからIV (cytochrome C oxidase) への電子の伝達が阻害される。そのため呼吸鎖において電子の大量流入と伝達障害が起こり、過剰にROS (この場合、O<sub>2</sub><sup>-</sup>) が産生される。さらにインスリン抵抗性やketogenesisの亢進によりCYP2E1の活性が増強しROSの産生が亢進する。過剰に産生されたROSはミトコンドリアDNAの障害を介して呼吸鎖の構成分子 (polypeptide) の合成を抑制するとともに、構成分子に直接障害を加え、ミトコンドリア機能障害を助長する。一方、細胞質へ遊出したcyt.cはcaspase cascadeを活性化してアポトーシスを誘導する。

cyt.c: チトクロームC, FFA: free fatty acid, ROS: reactive oxygen species.

増強し、それが肝細胞に取り込まれる。また、インスリン抵抗性における高インスリン血症のため、③の増強がもたらされる。一方、MTPの発現はインスリンにより抑制されるため、高インスリン血症ではVLDL合成・分泌の低下が起こり、脂肪肝をきたしやすい。

## 2. NASHの発生 (second hit)<sup>3,4)</sup> (図1)

つぎに脂肪肝の状態にsecond hitとしてなんらかのストレスが加わることで、炎症、壊死や線維化が進行しNASHとよばれる病態に進展していく。Second hitをもたらすものとしては、酸化ストレス、サイトカイン、エンドトキシンなどがあげられ、これらによってMtの機能障害がもたらされる。

正常な肝細胞における活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) の産生源としては、Mtの呼吸鎖、マイトコンドリアやMtに存在するcytochrome p4502E1 (CYP2E1) があげられるが、とりわけMtは肝細胞に多く存在するために、必然的にROS産生を担う役割は大きい。これらのROS産生は生理的なものであり、

Mn-superoxide dismutase (Mn-SOD) などにより消去される。

一方、脂肪肝では蓄積したFFAを代謝するために $\beta$ 酸化が亢進している。その結果、形成されたNADH, FADH<sub>2</sub>が、電子をMt呼吸鎖に“より多く”運び込む。また、脂肪組織やFFAの蓄積した肝細胞より放出されるTNF- $\alpha$ の影響で、Mt呼吸鎖、とりわけ複合体IIIからIV (cytochrome C oxidase) への電子の伝達が抑制される。そのため呼吸鎖において電子の大量流入と伝達障害が起こり、過剰にROS (この場合、O<sub>2</sub><sup>-</sup>) が産生される。さらにインスリン抵抗性やketogenesisの亢進によりCYP2E1の活性が増強しROSの産生が亢進する。加えてKupffer細胞ではエンドトキシンに対する感受性が亢進し、NAD(P)H oxidaseが活性化されROS産生が増強する。このようにROSの産生が亢進して消費系を凌駕した場合、“酸化ストレス”となりさまざまな細胞内応答が惹起される。

過剰なROSはMtDNAの障害を介して呼吸鎖の構成

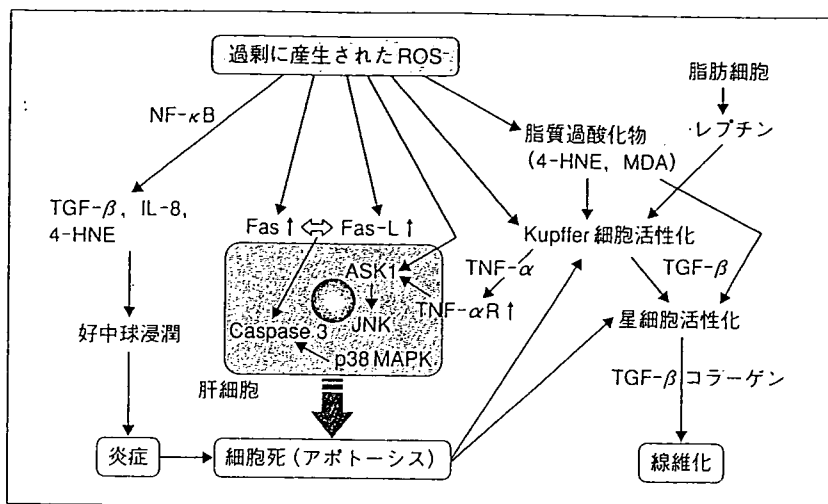


図2 ROSにより引き起こされるNASHの病態

過剰なROSは直接的に、あるいはNF- $\kappa$ Bの活性化をとおしてTNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ )、IL-8、Fas ligandなどのさまざまなサイトカインの発現誘導を介して、さらには産生された脂質過酸化物質と協調して、炎症、細胞死や線維化などNASHの病態を形成する。また脂肪細胞由来のレプチンも線維化形成に関与する。

Fas-L : Fas ligand, TNF- $\alpha$  R : TNF- $\alpha$  受容体。

## サイド メモ 2

### ROSと酸化ストレス

生物は酸素をH<sub>2</sub>Oに変換する過程で多量のATPを産生しているが、その際、活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) の発生を伴う。また、放射線やサイトカインも細胞内にROSを産生する。ROSには、スーパーオキシド(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)、過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、ヒドロキシラジカル( $\cdot$ OH)、一酸化窒素(NO)などが含まれる。なかでもO<sub>2</sub><sup>-</sup>は大量に産生されるが、 $\cdot$ OHに比べて反応性は弱い。一方、 $\cdot$ OHは反応性が強いが、半減期が短く細胞内を拡散できない。また生体内には酸素より直接 $\cdot$ OHを生成する経路はない。しかし、 $\cdot$ OHはH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>がFe<sup>2+</sup>などの存在下に還元を受けると生成される(Fenton反応)こと、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>はほとんどがO<sub>2</sub><sup>-</sup>から生じることから、金属イオン存在下ではO<sub>2</sub><sup>-</sup>が発生すると、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を介して $\cdot$ OHが発生する。また、細胞外のH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>は細胞膜を通過して細胞内で $\cdot$ OHに変換される。ROS消去系として、還元物質グルタチオン(GSH)とチオレドキシシン(TRX)が重要である。抗酸化作用では量的に多いGSHのほうが優位であるが、TRXはGSHの濃度が低下したときに誘導されるうえに、NF- $\kappa$ Bなどの還元には数千倍以上の特異性を示す。また、superoxide dismutase (SOD) や catalase は、それぞれO<sub>2</sub><sup>-</sup>やH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の消去に働く。ROS産生系が消去系を凌駕したときにROSは酸化ストレスとなり、さまざまな細胞応答が惹起される。

分子の合成を抑制するとともに、構成分子に直接障害を加え、Mt機能障害を助長する。

### ROSにより引き起こされるNASHの病態(図2)

過剰なROSは直接的に、あるいはNF- $\kappa$ Bの活性化をとおしてTNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ )、IL-8、Fas ligandなどのさまざまなサイトカインの発現誘導を介して、さらには産生された脂質過酸化物質と協調して、炎症、細胞死や線維化などNASHの病態を形成する<sup>45)</sup>。

#### 1. 炎症と細胞死

ROSにより産生されるTGF- $\beta$ やIL-8、あるいは脂質過酸化物質4-HNE (4-hydroxynonenal) は、好中球を活性化因子として働き、好中球を肝局所に動員して炎症を引き起こす。TGF- $\beta$ はマロリー体の形成にも関与している。

さらにROSはさまざまな機序で肝細胞死(アポトーシス)を誘導する。たとえば、肝細胞表面上でFasの発現はならずFas ligandの発現も増強し、Fas ligand/Fasの活性化を通じて肝細胞にアポトーシスをもたらす。またKupffer細胞や脂肪細胞におけるTNF- $\alpha$ の発現の亢進や、肝細胞表面のTNF- $\alpha$ 受容体の発現を増強する。ROS自体や誘導されたTNF- $\alpha$ は、ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1) をとおして酸化ストレス応答性MAPK (mitogen-activated protein kinase) であるJNK (Jun kinase) やp38MAPKを

### サイド メモ 3

#### アポトーシス

遺伝子にプログラムされた細胞死であり、重篤なDNA障害時や、恒常性維持のために細胞が不要になった場合に、プログラムがonになる。誘導因子のうち、Fas ligandなどのdeath factorは受容体を介して(extrinsic pathway)、またストレスはストレス応答性MAPK (mitogen-activated protein kinase)を介してミトコンドリア(Mt)からチトクロームC (cyt.c)を放出することで(intrinsic pathway)、最終的には蛋白質分解酵素 caspase 3, (6, 7)を活性化し、DNA断片化や核構造蛋白質の分解を伴うアポトーシスを導く。肝細胞ではdeath factorからのシグナルはMtをも經由し増強される。制御因子Bcl-2 familyのうち、anti-apoptotic familyはpro-apoptotic familyと複合体を形成しているが、増殖因子などからの生存シグナルにより後者がリン酸化されると複合体が解離し、前者がMtからのcyt.cの放出を阻害してアポトーシスを抑制する。また生存シグナルはNF- $\kappa$ Bを介してanti-apoptotic familyの発現を誘導する。

化し、MtからのチトクロームCの放出を促しアポトーシスを誘導する<sup>6)</sup>。ここで重要な点は、細胞内酸化還元状態がROSによる細胞死を修飾していることである。たとえば、還元型チオレドキシシン(TRX)はASK1のN末端側に結合し活性を制御するが、酸化的条件下ではTRXは酸化型に変換されるためにASK1から離脱し、ASK1の活性化がもたらされる<sup>7)</sup>。さらにJNKはインスリン受容体やIRS-1を不活性化してインスリン抵抗性を増強させる。

一方、ROSにより産生されたTNF- $\alpha$ は、脂肪組織からのFFAの放出を亢進させて肝細胞内のFFA蓄積を増強させる。またROS自体が、あるいは産生された脂質過酸化物質である4-HNEやMDA (malondialdehyde)が、複合体IVを含むMt呼吸鎖の構成分子に障害を与え呼吸鎖機能を阻害し、さらなるROS産生を導く。

このようにNASHという病態で過剰に産生されたROSは、その原因であるMt機能障害を増強するような悪循環をも形成している。

#### 2. 線維化

ROSによりアポトーシスに陥った肝細胞を貪食すると、Kupffer細胞や星細胞からコラーゲン産生に働くTGF- $\beta$ の分泌が促される。また、星細胞自体はコラーゲンを産生するmyofibroblastへと変化する<sup>8)</sup>。ROSのために生じた脂質過酸化物質もKupffer細胞や星細胞

に取り込まれ、同様に線維化を亢進する。一方、脂肪細胞由来で摂食を抑制するホルモンであるレプチンは、肥満とNASHをつなぐ物質として注目されており、類洞内皮細胞やKupffer細胞でのTGF- $\beta$ 産生や類洞リモデリングにかかわる遺伝子を誘導するとともに、PDGF (platelet derived growth factor)による星細胞増殖作用を増強することにより肝線維化を促進する<sup>9)</sup>。

#### NASHの治療戦略

Mtの機能障害がNASHの病態形成の中心であることを考えると、Mt機能の改善をめざした薬物療法あるいは運動療法などがNASH治療において重要な役割を担うことが期待される<sup>10-12)</sup>。

##### 1. Metoformin

ビグアナイド系II型糖尿病薬であり、肝での糖新生抑制と筋肉や脂肪組織への糖の取込みを亢進させる。さらに肝や筋肉でAMPK (AMP-activated protein kinase)の活性化をもたらす。Mt外膜に存在するCPT-1 (carnitine palmitoyl transferase 1)を介してFFAの $\beta$ 酸化を亢進させる。加えて脂肪組織やFFAの蓄積した肝細胞でのTNF- $\alpha$ の産生を抑制することで、Mt呼吸鎖の機能を改善する。

##### 2. Thiazolidinediones (TZD)

II型糖尿病薬であり、その主たる作用機序はPPAR $\gamma$ の活性化である。Metoforminと同様に、AMPKの活性化を介してFFAの $\beta$ 酸化を亢進させる。また後述のアディポネクチンの血中濃度を上昇させるという作用もある。

##### 3. アディポネクチン

AMPKを活性化しインスリン感受性を向上させる。実際にNASH患者では血中アディポネクチン濃度が低下していることも踏まえると、外因性にアディポネクチンを投与する、あるいは前述のTZDにてアディポネクチンの発現を亢進させることが、インスリン感受性の改善ならびにMt機能障害の是正に結びつき、NASH治療としての可能性が示唆される。さらに肝でのTNF- $\alpha$ の発現をおさえMt機能障害を改善する。しかしながらアディポネクチンそのものの臨床試験はまだ行われていない。

##### 4. Fibrate

抗高脂血症薬であり、PPAR $\alpha$ を活性化しCPT-1などの脂質代謝関連酵素の発現を増強させ、Mtの脂質酸化を促進する。すでにNASH治療に用いられているものの、効果について一定の評価は得られていない。

##### 5. 抗酸化剤 (Vit E)

成人のみならず小児のNASHに対する投与が報告されている。作用機序はMtにおけるROSの除去作用で

ある。最近ではVit EのderivativeがMtへ集積しやすいため使用されるようになった。

#### 6. UDCA (ursodeoxycholic acid)

利胆作用、細胞保護作用に加えて、抗アポトーシス作用や抗酸化作用が明らかになっている。その機序としては、Bcl-2 familyのなかでpro-apoptoticな作用を有するBaxの機能抑制や、ROS消去系であるグルタチオンの産生増強があげられる。

#### 7. L-carnitine

Mtにおける脂肪酸酸化のco-factorである。さらにMtの呼吸鎖機能を改善し、またMn-SODなどのROS消去系を増強することで抗酸化作用も有している。

#### 8. 運動療法

身体的トレーニングは筋肉のみならず肝細胞でもAMPK活性を増強させ、脂肪酸の酸化亢進やインスリン感受性の向上をもたらす。

### 結 論

運動不足やカロリー摂取量の増加に伴う肥満とインスリン抵抗性が、種々の生活習慣病の病因であることが明らかになっており、肝における生活習慣病としてのNAFLDが重要視されてきている。そのなかでもとりわけNASHの発生数は年々増加の一途をたどっている。インスリン抵抗性により脂肪沈着が生じた肝にさ

まざまな要因がsecond hitとして加わりNASHへと移行していくことに、おおよそのコンセンサスが得られている。しかしながら、それぞれの要因がいかなる相互作用を介して病態を形成しているのか、またそこには遺伝的因子や環境因子がどのように関与しているかは今後解析していくべき課題である。そのような解析を踏まえて、運動療法も加えたNASHの個別化治療が確立するものと考えられる。

### 文献

- 1) Ludwig, J. et al. : *Mayo Clin. Proc.*, 55 : 434-438, 1980.
- 2) Neuschwander-Tetri, B. A. and Caldwell, S. H. : *Hepatology*, 37 : 1202-1219, 2003.
- 3) Day, C. P. and James, O. F. : *Gastroenterology*, 114 : 842-845, 1998.
- 4) Reid, A. E. : *Gastroenterology*, 121 : 710-723, 2001.
- 5) Angulo, P. : *N. Engl. J. Med.*, 346 : 1221-1231, 2002.
- 6) Iyoda, K. et al. : *Cancer*, 97 : 301-326, 2003.
- 7) Ichijo, H. et al. : *Science*, 275 : 90-94, 1997.
- 8) Canbay, A. et al. : *Lab. Invest.*, 83 : 655-663, 2003.
- 9) Ikejima, K. et al. : *Hepatol. Res.*, 33 : 151-154, 2005.
- 10) Neuschwander-Tetri, B. A. et al. : *Hepatology*, 38 : 1008-1017, 2003.
- 11) Yamauchi, T. et al. : *Nat. Med.*, 8 : 1288-1295, 2002.
- 12) Lindor, K. D. et al. : *Hepatology*, 39 : 770-778, 2004.

\* \* \*