

# NAFLD/NASHと 遺伝学的素因

奈良県立医科大学内科学第三講座

澤田 保彦, 赤羽たけみ, 吉治 仁志

## KEY WORDS

- 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)
- ゲノムワイド関連解析 (GWAS)
- PNPLA3
- TM6SF2

Genetic factors that affect  
NAFLD / NASH.

Yasuhiko Sawada (助教)  
Takemi Akahane (講師)  
Hitoshi Yoshiji (教授)

## はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) の一部が非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) に進展する機序として2段階説 (two hits theory) が提唱されたが<sup>1)</sup>, その後の研究からNASH発症には遺伝的素因も含む種々の因子が関与していることが判明し, 最近はmultiple parallel hits hypothesis<sup>2)</sup>が広く受け入れられている。NAFLDの約20%がNASHに進展するといわれているが, NASHの原因遺伝子に関する研究でgenome-wide association study (GWAS) により原因遺伝子の解析がなされている。NASH増加の背景には, 遺伝的背景に加えて, 生活習慣の変化に伴う肥満人口の増加が関与しており, 肝炎ウイルスの持続感染を伴わない肝細胞がんの増加の1つの誘因と考えられる。肝病変の改善には体重の減量や生活習慣の改善

が有用であるので環境要因がNASHの発症に重要な役割を果たすことは明らかであるが, 家族性発症や一卵性双生児研究から遺伝的素因の関与も重要と考えられている。

本稿ではNAFLD/NASHの遺伝学的素因を中心に述べる。

## I. NAFLD/NASHの 疾患感受性遺伝子である PNPLA3

近年の遺伝子解析の技術の進歩はsingle nucleotide polymorphism (SNP) を網羅的に解析することを可能にし, 多数のSNPをマーカーとしてゲノム全体を調べ, 患者群と対照群との間のSNPの頻度に差がある領域を探し出し, 遺伝子を特定するGWASが主流となっており, 2008年にRomeoらは, NAFLD/NASHにおいて初めてとなるGWASを行った<sup>3)</sup>。MRIで肝臓脂肪量を測定し, NAFLDと診断した多民族の症例を対