

II. PPAR α と疾患

1. NASH と PPAR α

信州大学大学院医学系研究科予防医科学系専攻
個体機能制御学部門代謝制御学教室 准教授
田中 直樹

同 医学部附属病院消化器内科
木村 岳史 長屋 匡信
小松 通治

同 大学院医学系研究科予防医科学系専攻
個体機能制御学部門代謝制御学教室 教授
青山 俊文

[Summary]

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は肝細胞への脂肪沈着に加えて肝細胞の風船状膨化変性、小葉内炎症、線維化を病理学的特徴とする慢性肝疾患であり、肝硬変や肝癌へと進展しうる。PPAR α は肝臓に多く分布する核内受容体であり、その活性化は脂肪酸代謝の亢進だけでなく、抗炎症作用を発揮する。われわれは PPAR α ノックアウトマウスや患者肝組織を用いて、脂肪肝疾患における PPAR α の役割を解析してきた。PPAR α の機能維持や活性化を基軸とした、肝疾患に対する新規治療法の開発が期待される。

はじめに

ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (peroxisome proliferator-activated receptor; PPAR) はステロイドホルモン受容体スーパーファミリーに属する核内受容体のひとつであり、 α 、 β (δ)、 γ の3型が存在する。ペルオキシソームは極長鎖脂肪酸の ω 酸化や胆汁酸合成を司る細胞小器官である。古くから、げっ歯類にフィブラート系抗高脂血症剤、脂肪酸、フタル酸エステル類、除草剤などの物質を投与すると、ペルオキシソームの増加、肝腫大、カタラーゼなどの遺伝子発現の誘導が劇的に生じることが知られていた。このような物質-ペルオキシソーム増殖剤-による遺伝子転写調節機構の説明として、ペルオキシソーム増殖剤をリガンドとする受容体の存在が想定され、1990年、IssemannとGreenがマウス肝臓からPPAR (後のPPAR α) をクローニングした¹⁾。さらにLeeらにより作製されたPPAR α ノックアウトマウスの解析により²⁾、PPAR α の生理的役割が解析されてきた。本稿ではPPAR α と脂肪性肝疾患、最近注目されている非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH) との関連を概説する。

Key Words:

ミトコンドリア β 酸化 □ 脂肪肝炎 □ 線維化 □
成人発症 II 型シトルリン血症