

4. NASH (非アルコール性脂肪肝炎) と機能性脂質

サブリーダー
伊藤美智子

神奈川県立産業技術総合研究所「貼るだけ人工臓器」プロジェクト

▼ Summary

非アルコール性脂肪性肝疾患のなかで単純性脂肪肝は予後良好とされるのに対し、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は肝硬変・肝細胞がんに進展する重症型である。脂肪肝とNASHを分ける特徴として、飽和脂肪酸やコレステロールなど細胞障害性のある機能性脂質の増加が知られ、これらの脂質がもたらす「脂肪毒性」は慢性炎症から組織線維化へと進展する駆動力になっていると考えられる。脂肪毒性は肝細胞の細胞死を誘導するだけでなく、マクロファージや線維芽細胞などの疾患特異的活性化を制御する可能性があり、脂肪毒性の本態を理解することで、NASH発症機構の解明と新規治療標的の探索につながると考えられる。

▼ Key Words

脂肪毒性, 細胞死, マクロファージ, 線維芽細胞

○ はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease ; NAFLD) はメタボリックシンドロームの肝臓における表現型といわれ、肥満人口の増大に伴ってその罹患率は全人口の25%にのぼるといわれる¹⁾。NAFLDのなかで単純性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver ; NAFL) は予後良好とされるが、非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis ; NASH) は炎症・線維化を特徴とし、肝硬変や肝細胞がんに進展する重症型である。現在のところNAFLからNASH・肝細胞がんへの進展を予測することは不可能であるが、NAFLとNASHを分ける特徴として、細胞障害性のある機能性脂質の増加が肝細胞障害や細胞死を引き起こし、

炎症・線維化促進経路を活性化することが明らかになってきた。すなわち、NASHは脂質負荷という代謝性ストレスによって誘導される組織障害の修復機構が破綻し、慢性炎症から組織線維化、発がんへと至る疾患であると捉えられる。慢性炎症はさまざまな疾患に共通する基盤病態であるが、各構成細胞の活性化機構には疾患特異性があると考えられる。本項ではNASHの病態形成における蓄積脂質の変化と病態生理的意義に焦点をあて、最近の知見を交えて概説する。

NASH 脂肪毒性

肝臓は脂肪組織に次いで余剰脂質を蓄積可能な臓器で