



## 横浜市立大学附属病院 消化器内科 中島 淳教授らの研究グループが、 肥満による脂肪肝炎発症のメカニズムを解明

### ～太っていると腸内細菌に過敏に反応して肝炎に

～『Cell Metabolism』に掲載～（米国時間 7 月 3 日発刊）

横浜市立大学 中島 淳 教授、今城 健人 医師らの研究グループは大阪大学歯学部、順天堂大学医学部との共同研究によって肥満による肝臓の病気である脂肪肝から脂肪肝炎（非アルコール性脂肪肝炎）の発症原因として、通常健康人では肝炎を起こさないごく微量の腸内細菌毒素に過敏に反応して慢性肝炎を発症することを発見し、そのメカニズムは肥満により脂肪組織から多量に分泌されるホルモンであるレプチンによるものであることをつきとめ、これまでに知られていない全く新しい病気のメカニズムを解明しました。

脂肪肝患者は近年増加しており、我が国では推定 1500 万人もの患者がおり、これらの患者が将来慢性の肝炎、さらには肝硬変・肝臓がんへの病気の進行を予防する新しい治療法の開発が期待されます。

この研究成果は 2012 年 7 月 3 日（米国時間）発刊の米国科学専門誌『Cell Metabolism』に掲載されました。Volume 16, Issue 1: July 3, 2012 の表紙に本研究が採用されています。

<http://www.cell.com/cell-metabolism/home#>

#### ○研究の背景と目的

これまでお酒を多量に嗜むことがない方の脂肪肝（非アルコール性の脂肪肝疾患 Non Alcoholic Fatty Liver Disease: NAFLD）は病的意義がなく放置しても問題ないと考えられていましたが、近年このような脂肪肝から慢性肝炎、肝硬変、肝臓がんになることが明らかにされ欧米を中心とした肥満大国で当該疾患は医療現場で問題となっています。しかしながらこの非アルコール性脂肪肝炎（Non Alcoholic Steatohepatitis: NASH）は病気の原因も不明であり、簡便な診断方法もなく、また確実な治療法がないのが現状であり、自覚症状なく肝臓がんが発生して初めてわかることもあり、今後の患者の急増に対してその医療上の対策は急務であります。

我が国には NAFLD は推定 1000 万人以上いるとされ、そのうち約 2 割が NASH として慢性肝炎になると考えられています。この脂肪肝から脂肪肝炎になるメカニズムは、ウイルスでもなくアルコールでもないことから肥満・過食・運動不足などに加え、未解明のメカニズムによるものと考えられています。近年脂肪肝炎の発症には肥満により腸内細菌が肝臓に侵入して細菌毒素に暴露された肝臓が炎症をおこして慢性肝炎になると考えられるようになってきました。我々は NASH 患者を診て、自覚症状もなく、腸に異常も無いのに肝臓に腸内細菌が肝炎を起こすほど多量に侵入するとは到底考えにくいと考え、逆に肥満による脂肪肝においては腸から侵入してくるごくごく微量の細菌に対して過剰反応をするのではないかと仮説を立てて動物モデルで検討をするに至りました。

## ○主要な研究成果

健康な肝臓では腸内から侵入してくるごくわずかの細菌毒素に関しては無反応で炎症をおこすことはないが、肥満状態では脂肪組織からホルモンの一種であるレプチンが多量に分泌され、肝臓のクッパー細胞 (Kupffer 細胞) 上に転写因子の一種 STAT3 活性化を介して細菌内毒素 (endotoxin) の共受容体 CD14 の発現を亢進させます。この結果肥満状態では通常は炎症をおこさないごくわずかの細菌毒素に対して CD14 により過剰反応をきたし Kupffer 細胞は活性して炎症性サイトカインを産生し肝炎を発症することを明らかにしました。

## ○研究方法と研究成果の意義

普通食で飼育したマウスにグラム陰性桿菌由来の内毒素 (LPS) を肝炎が起こらないようごく少量注射した群と、高脂肪食負荷で肥満、脂肪肝にしたマウスに同じ量の LPS を投与した群と比較検討したところ普通食群マウスでは肝障害も起こらず、長期の LPS 投与でも肝臓の線維化も起こらなかったが、肥満マウスでは肝障害が起き、長期投与で肝臓の著明な線維化が形成されました。同じ検討をレプチン欠損した肥満マウス ob/ob で行ったところ、著明な肥満、脂肪肝があるにもかかわらず LPS 投与で肝障害もおこらず長期投与で線維化も起こりませんでした。高脂肪投与した肥満マウスの脂肪肝では遺伝子発現の網羅的解析より普通食マウスに比べ肝臓の Kupffer 細胞上に CD14 の発現が有意に増加しておりました。CD14 の siRNA を用いて高脂肪負荷肥満マウスの肝臓で CD14 の発現を低下させると LPS への応答性が低下して肝障害が起きなくなりました。また、脂肪肝がない普通食負荷マウスに外因性にレプチンを注射すると肝臓での CD14 の発現が増加して LPS 投与で肝障害が起こるようになりました。またこの機序はレプチン受容体 (ObR) を介して STAT3 を活性化する経路を介していることを STAT3 阻害剤を用いて証明しました。

以上の研究結果より、高脂肪食などによる肥満では肝臓の Kupffer 細胞上の CD14 が過剰発現して、その結果、通常では反応しないようなごく微量の細菌毒素に反応してサイトカインを産生して肝炎が生じること、また更には肝硬変に至ることが示唆されました、またこの CD14 の発現増加は肥満による高レプチン血症によりレプチン受容体および STAT3 を介した結果であることが示唆されました。

腸内細菌由来の内毒素 (エンドトキシン) が肝炎を起こすことは指摘されていたが、今回の研究成果は肝臓そのものが細菌毒素に過剰反応するようになってきていることを示したもので、これまで類似の報告はなく全く新しい機序解明であります。今後はそのメカニズムを応用した診断方法の開発や、新規治療法の開発につながることを期待されます。我が国のみならず先進各国で膨大な患者数があり、今後ますます患者数が増加していくことを考えるとその医療上の意義は計り知れないと考えます。

## ○今後の展開

肥満者の脂肪肝における細菌への過剰反応性のメカニズムに基づいた、非アルコール性脂肪肝の新しい診断方法や治療方法の開発。

## ○特記すべき事項

本研究は、独立行政法人 科学技術振興機構 (JST) による「研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) 本格研究開発 ハイリスク挑戦タイプ」の研究課程の一環として発見された研究成果です。

<参考図>

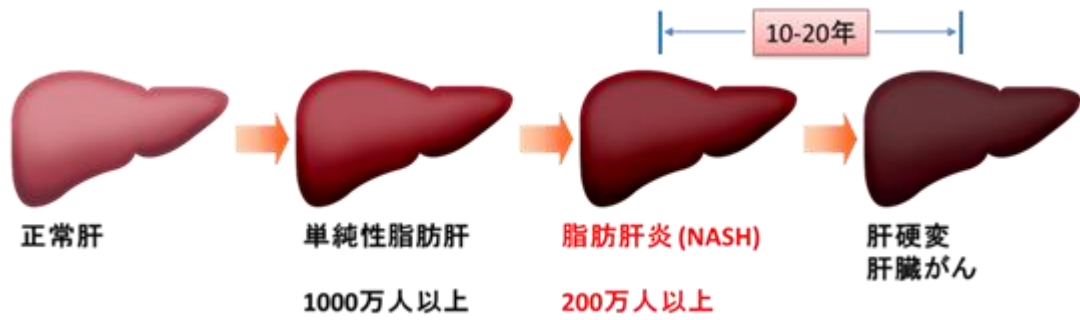


図1 非アルコール性脂肪肝疾患の病気の自然経過

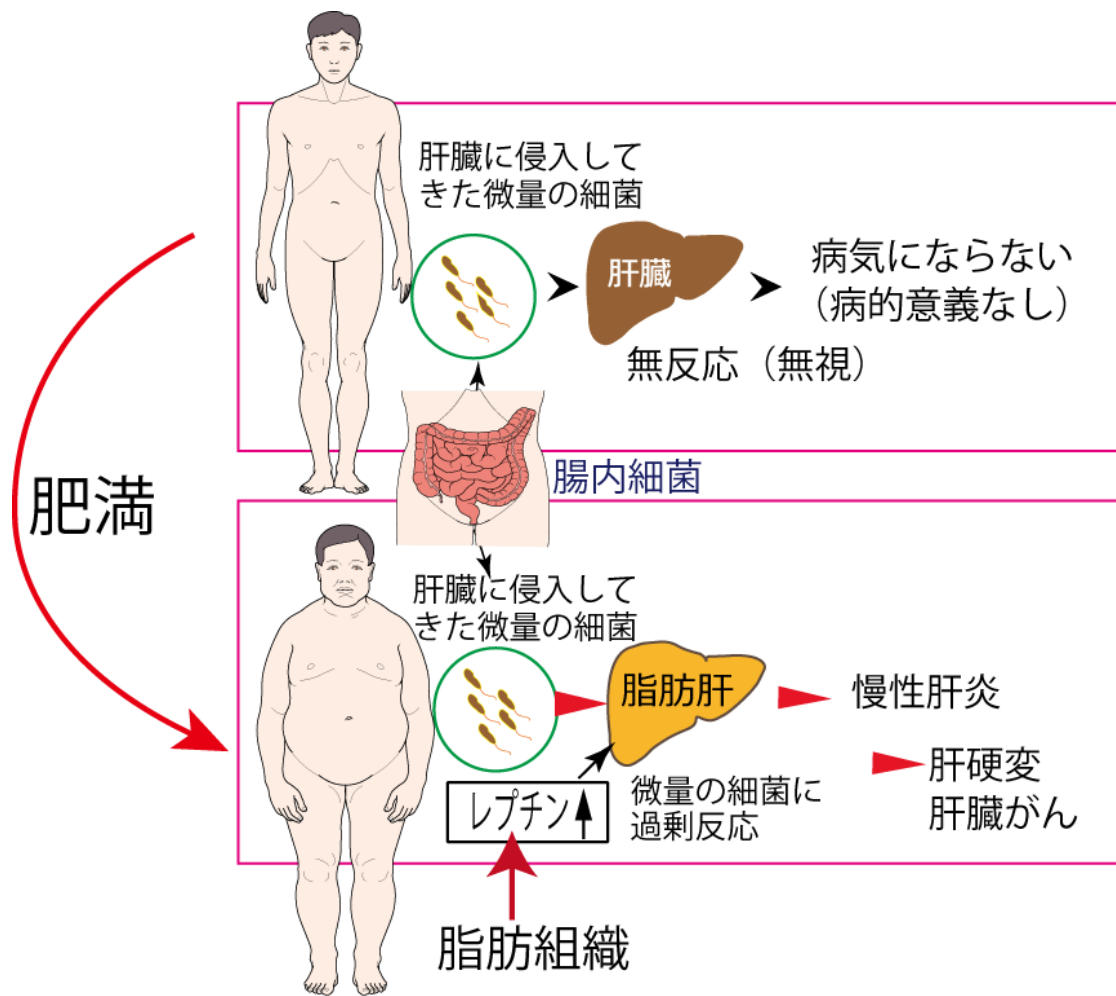


図2 今回の発見の概略イラスト

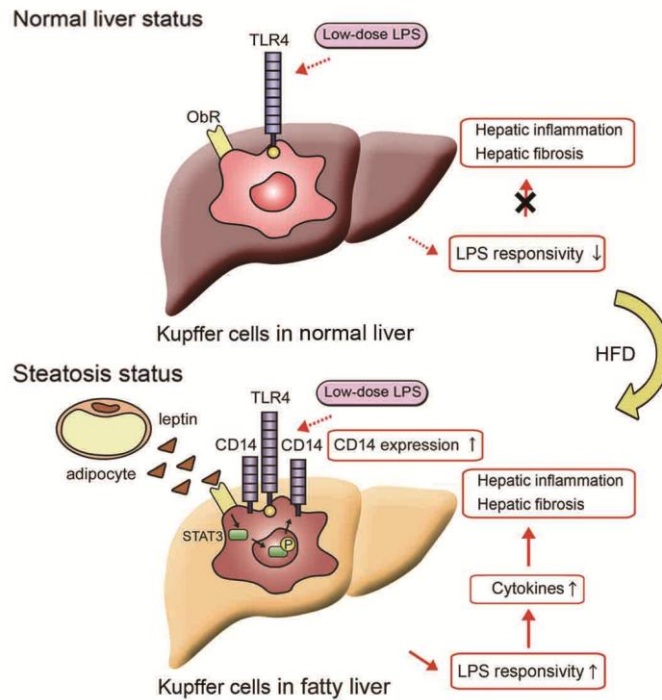


図3 今回報告した機序

(上段) 健康な肝臓では細菌毒素(LPS)に対する受容体 CD14 の発現が低く低用量の細菌毒素(Low-dose LPS)には反応しない。

(下段) 肥満状態では脂肪組織からレプチンが分泌され肝臓のマクロファージである Kupffer 細胞上にあるレプチン受容体(ObR)を活性化し、その下流の STAT3 を活性化する結果、CD14 の発現が増加して微量の細菌毒素にも応答できるようになる。その結果 Kupffer 細胞は活性化して炎症性サイトカインを産生して肝障害を発症させる。

### ○論文について

Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling.

[非アルコール性脂肪肝炎の発症進展にはレプチン刺激による低用量エンドトキシンへの過剰応答性が重要な役割を果たしている]

Kento Imajo; Koji Fujita; Masato Yoneda; Yuichi Nozaki; Yuji Ogawa; Yoshiyasu Shinohara; Shingo Kato; Hironori Mawatari; Wataru Shibata; Hiroshi Kitani; Kenichi Ikejima; Hiroyuki Kirikoshi; Noriko Nakajima; Satoru Saito; Shiro Maeyama; Sumio Watanabe; Koichiro Wada; Atsushi Nakajima. *Cell Metabolism*. 2012.

### <用語解説>

慢性肝炎：肝炎ウイルスやアルコール性、薬剤性、自己免疫性など種々の原因により慢性に肝臓に炎症が起こり発症する。非常に長い経過で肝硬変や肝臓がんに進行する。近年ウイルスなどの明らかな病原体の関与が認められずに単に肥満しているだけで脂肪が肝臓に蓄積している脂肪肝患者から慢性肝炎（NASH）になることがわかってきた。

レプチン：脂肪組織から産生されるホルモンで食欲抑制作用を有する。食事をするとレプチンが産生され脳に働き食欲が低下する。しかしながら肥満者ではこのホルモンが何らかの理由で作用しなくなりレプチンが多量に分泌されているが食欲の抑制が起こらない高レプチン血症になっている。レプチンは細胞上の受容体 ObR を活性化してその下流の転写因子である STAT3 を活性化することが知られている。

LPS：リポポリサッカライド、細菌内毒素の一種。LPS を投与すると肝障害、肝炎をおこすことは昔から知られていた。LPS はその共受容体 CD14 の介在を経て自然免疫受容体 TLR4 を介して肝臓のマクロファージである Kupffer 細胞を活性化させる。

<b>お問い合わせ先</b>
(本資料の内容に関するお問い合わせ) 横浜市立大学附属病院 消化器内科 教授 中島 淳 横浜市 金沢区 福浦 3-9 Tel : 045-787-2640 Fax : 045-787-8988 E-mail : nakajima-tky@umin.ac.jp
(取材対応窓口、資料請求など) 公立大学法人横浜市立大学 先端医科学研究課長 立石 建 Tel : 045-787-2527

**【横浜市立大学先端医科学研究センター】**

公立大学法人横浜市立大学では、横浜市中期 4 か年計画「医療環境の充実」の目標達成に向けた事業として、先端医療の提供をより一層推進させるため、免疫・アレルギー疾患や生活習慣病、がんなどの原因究明と、最先端の治療法や創薬など、臨床応用につながる開発型医療を目指した研究を行う先端医科学研究センターを平成 18 年 10 月に開設し、尽力してまいりました。現在、本学の持つ技術シーズを活用した最先端の医科学研究を行う 22 件の研究開発プロジェクトを推進し、研究成果を市民等の皆様へ還元することを目指しております。

URL : <http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/index.html>