

NASHの新たな病態メカニズムと疾患特異的なマクロファージの同定

## 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の新たな病態メカニズムの解明 – 短期間で NASH を発症する疾患モデルの開発を通して –

### 【ポイント】

- ・短期間で非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を発症する“誘導性 NASH モデル”を開発しました。
- ・肝線維化を促進する疾患特異的なマクロファージを同定し、脂肪肝から NASH を発症する新たな病態メカニズムを解明しました。
- ・このマクロファージはヒト NASH においても認められ、病勢を反映することを見出しました。
- ・新たな NASH モデルの開発と疾患特異的なマクロファージの同定は、アンメットメディカルニーズの高い肝線維化疾患に対する新規治療法開発への応用が期待されます。

名古屋大学環境医学研究所の菅波 孝祥（すがなみ たかよし）教授と東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・九州大学大学院医学研究院の小川 佳宏教授を中心とする研究グループは、短期間で非アルコール性脂肪肝炎 (NASH: non-alcoholic steatohepatitis)<sup>注1</sup> を発症する“誘導性モデル”を新たに開発しました (図 1)。また、本動物モデルを用いることにより、肝線維化を促進する疾患特異的なマクロファージを同定しました。従来、脂肪肝が NASH に進行する機序は不明でしたが、この疾患特異的なマクロファージが特徴的な微小環境 (hCLS: hepatic crown-like structure)<sup>注2</sup> を形成することにより、NASH の発症に至ることを明らかにしました (図 2)。本研究成果は、我が国においても増加が予想される NASH の発症機序の解明、新規バイオマーカーや治療法の開発に繋がると期待されます。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) などによる助成を受けて行われ、その研究成果は、国際科学誌 JCI Insight (JCI インサイト) に、2017 年 11 月 16 日午前 9 時 (米国東部時間) にオンライン版で発表されました。

### 【研究の背景】

近年、わが国においても NASH が急増しています。脂肪肝が 1,500 万症例、その 10% 程度が NASH に進行し、さらに 10% 程度が肝硬変や肝細胞癌を発症すると想定されます。しかしながら、どのようにして脂肪肝が NASH に進行するかは未だ明らかになっていません。また、NASH の確定診断には侵襲的な肝生検が必要であり、有効な治療法も存在しないことが大きな問題となっています。従来、ヒト NASH の病態を反映する動物モデルが乏しいことが、NASH 研究の障壁となっていました

が、我々の研究グループでは、遺伝性肥満を呈するメラノコルチン 4 型受容体 (MC4R) 欠損マウスを用いて、肥満やインスリン抵抗性を背景に、脂肪肝から NASH、肝細胞癌を経時的に発症する新しい NASH モデルを開発しました (図 1)。しかしながら、NASH 病変の発症には 20 週間を要するため、詳細な病態メカニズムの解明が困難でした。

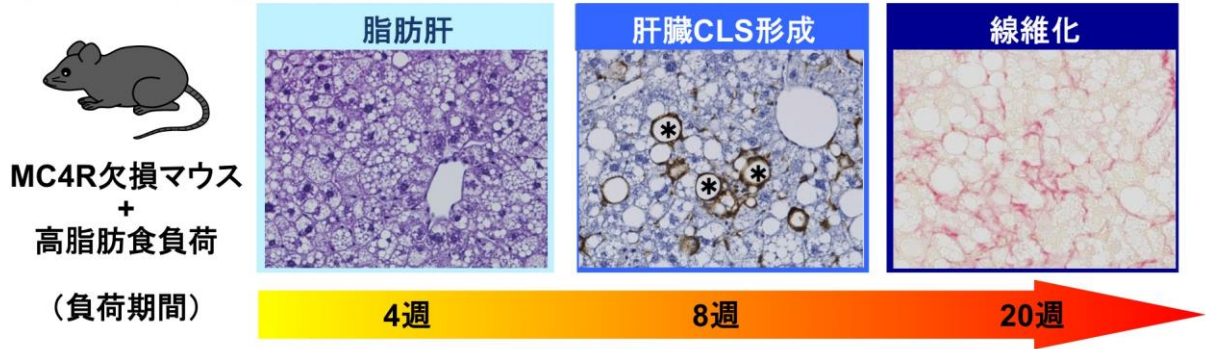
### 【研究成果の概要】

今回、脂肪肝を発症した MC4R 欠損マウスに肝障害性薬剤投与によって肝細胞死を誘導することにより、1 週間の過程で NASH を発症する新たな疾患モデル (誘導性 NASH モデル) を開発しました (図 1)。NASH の発症に長期間を要する従来型モデルと組み合わせることにより、脂肪肝から NASH を発症する過程を詳細に検討することが可能となりました。その結果、NASH の発症に先行して、肝臓の局所に特徴的な微小環境 (hCLS: hepatic crown-like structure) が形成され、NASH の発症に至ることを見出しました (図 2)。この微小環境は主に組織常在性マクロファージ (クッパー細胞) で構成され、炎症促進性の形質を獲得することにより、肝線維化に働くことを明らかにしました。マクロファージは白血球の一種で、従来は一樣と考えられていましたが、近年、臓器や疾患においてそれぞれ特徴的なマクロファージサブタイプが存在し、多種多様であることが明らかになってきました<sup>注 3</sup>。本研究で見出した新たなマクロファージサブタイプは、NASH に特異的なものと考えられます。さらに、同様のマクロファージサブタイプはヒト NASH においても認められ、NASH の病勢を反映することを明らかにしました。

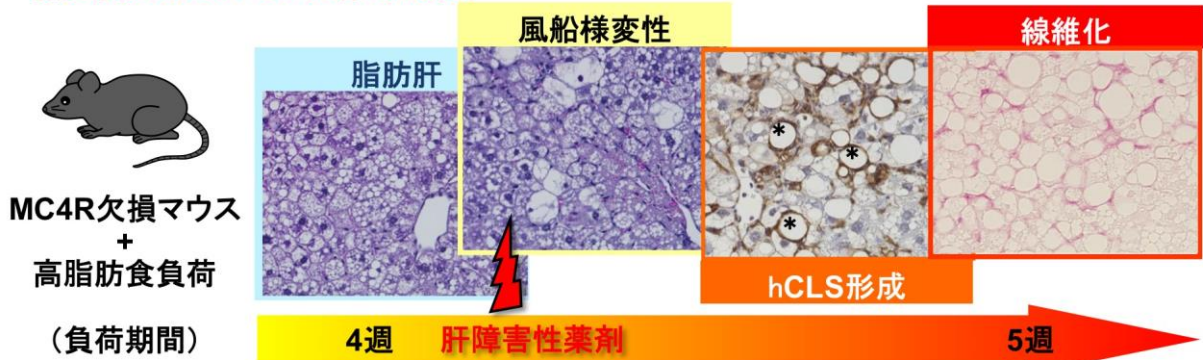
### 【研究成果の意義】

今回、新たに確立した“誘導性 NASH モデル”は 1 週間という短期間で肝線維化過程を評価できるため、病態解析や薬剤スクリーニングを効率的に行うことが可能です。さらに、本研究の結果より、特徴的な微小環境が NASH の発症に重要であることが明らかになりました。この微小環境を構成する NASH 特異的なマクロファージサブタイプが明らかになったことにより、脂肪肝から NASH に進行する病態メカニズムの解明や、新しい治療戦略の開発に繋がることが期待されます。

【従来型モデル】(Am. J. Pathol. 179: 2454-2463, 2011)



【誘導性NASHモデル】(本研究)



\* hCIS (NASHに特徴的な微小環境)

図1. 短期間にNASHを発症する新たなマウスモデルの開発

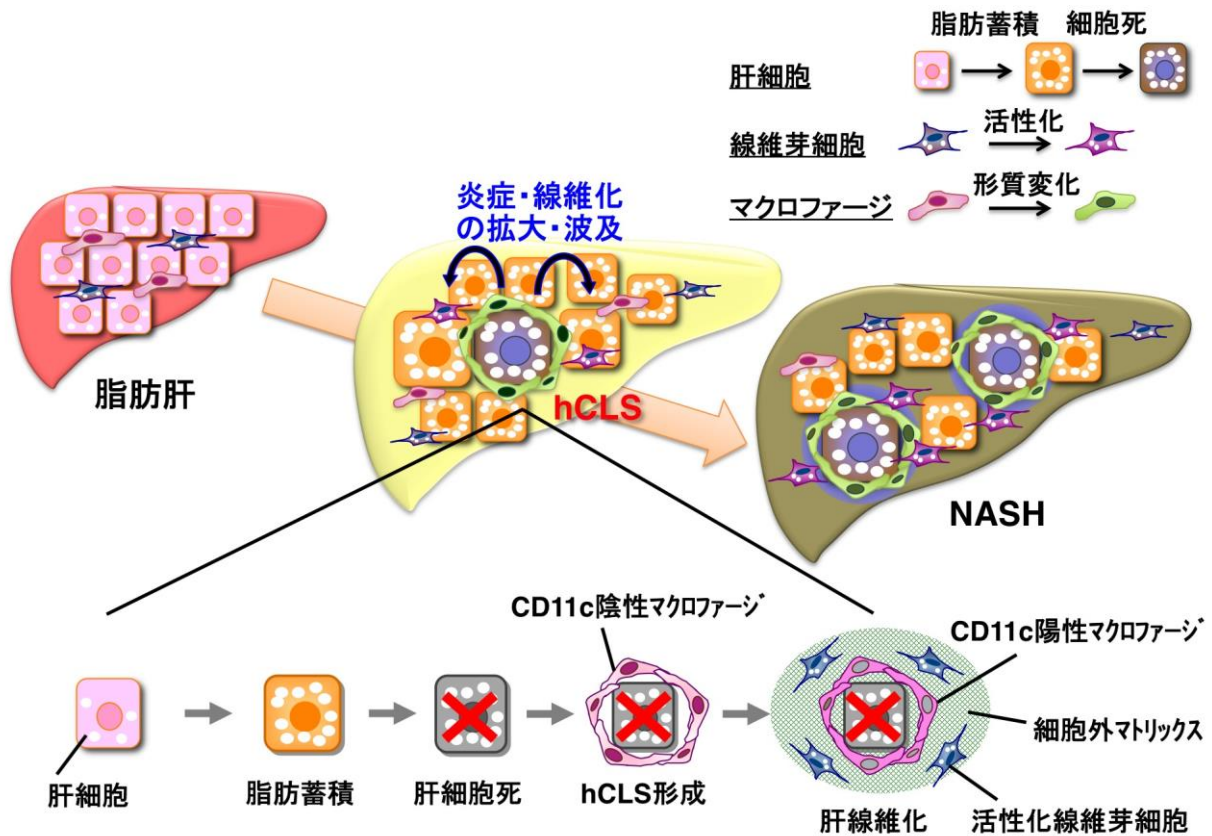


図2. NASHの新たな病態メカニズムとNASHに特異的なマクロファージの同定

## 【用語の説明】

注 1) 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH: non-alcoholic steatohepatitis)

アルコール摂取を原因とせず、主に肥満者において肝臓内に過剰な中性脂肪の蓄積(脂肪肝)が認められる病態を非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease) と呼びます。NAFLD は、良性の経過をとる脂肪肝と、一定の割合で肝硬変、肝細胞癌へと進行する非アルコール性脂肪肝炎 (NASH: nonalcoholic steatohepatitis) に分類されます。NASH は今後も増加が見込まれる重要な疾患ですが、その診断方法や治療方法は未だ確立していません。

注 2) CLS: crown-like structure

近年、肥満を中心として発症するメタボリックシンドロームの病態形成に慢性炎症が深く関与することが知られています。肥満に伴い、浸潤してきたマクロファージをはじめとした様々な炎症細胞によって、脂肪組織の機能は大きな影響を受けます。特に、肥大化して細胞死に陥った脂肪細胞をマクロファージが取り囲んで貪食・処理する組織像は CLS と呼ばれ、全身のインスリン抵抗性と関連することが明らかになっています。NASH の肝臓では、脂肪組織の CLS と非常によく似た構造が認められ、炎症・線維化の起点であると考えられます。

注 3) マクロファージ分類

マクロファージは白血球の一種で、体内に侵入した細菌などを捕食して生体の感染防御に働く他に、死細胞やその破片などを貪食・処理し、生体の恒常性を保つ役割も担っています。炎症反応や組織修復など様々な局面に作用し、従来、炎症性 M1・抗炎症性 M2 といった分類が提唱されていましたが、最近では、より多彩な集団が存在することが注目されています。