

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 治療薬と NASH診断マーカーの開発

信州大学大学院 医学系研究科
加齢適応医科学系専攻
代謝制御学分野

教授 : 青山俊文
助教 : 田中直樹

研究背景

(1) 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)とは？

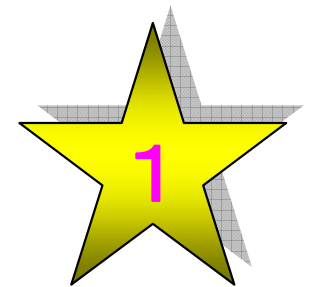
非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)の中で、

肝臓の生検において

炎症像・バルーンング(風船状腫大・膨化変性)像
が確認されたもの

→ 確定診断には肝生検が必要

→ より簡便な診断法の開発が必要



(2) NASHとASHの相違点

1日あたり、アルコールを約20～30g
(ビール500ml)以上摂る場合を**ASH**、
それ以下を**NASH**と称する（暫定規定）

組織所見は類似している

慢性的なトランスアミナーゼ上昇に留まらず、
肝硬変，肝癌へ進行しうる（**NASH > ASH**）

脂肪蓄積 + (酸化)ストレス増加が主因らしい

1st hit

2nd hit



(3) NAFLD・NASHの推定患者数

(日本) < (アメリカ:成人の約30%)

高知県における大規模調査において、

ドック検診の約10%がNAFLDと診断された

→ 国内全体では1000万人以上がNAFLDと推定される

→ **100万人程度がNASH患者と推定される**

→ **肥満者は正常者よりもNASH発症率が高い**

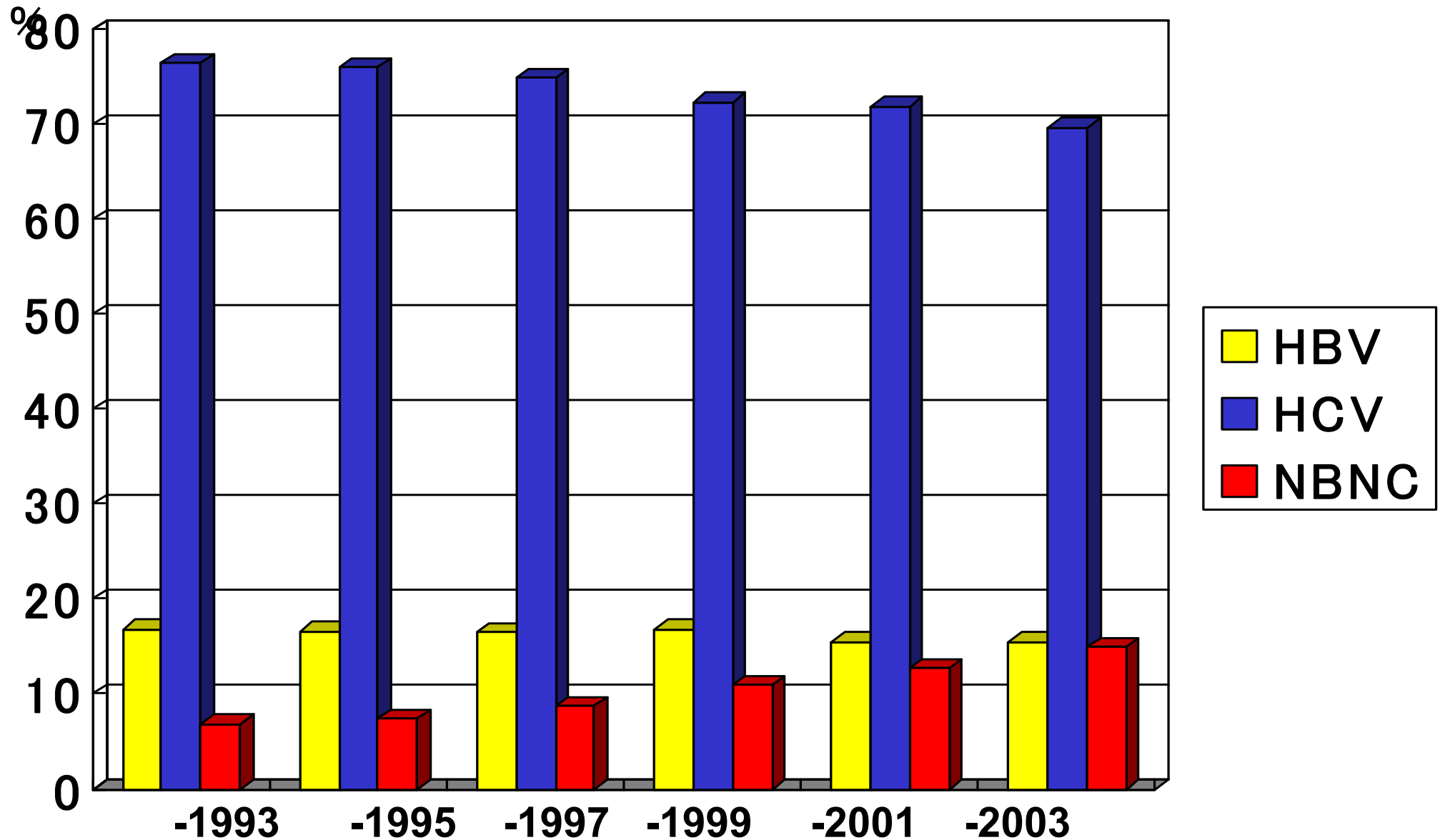
BMI:25~30で7倍、BMI>30で50倍

→ **肥満者でないNASH患者も多数存在する**

簡便な診断法が開発されると
NASH患者数は激増する!!!



肝細胞癌の原因の推移



NASH の組織像

- 大滴性脂肪沈着

- + 肝細胞の風船状腫大
(バルーンニング)

何が封入されているか？

- + マロリー小体 (封入体)

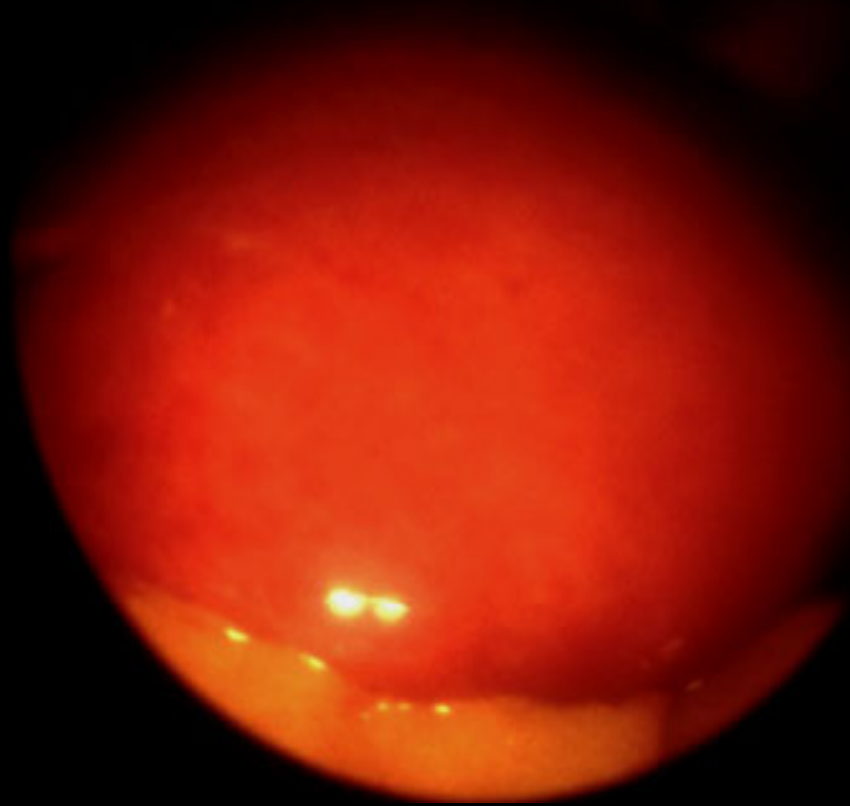
- + 肝小葉の炎症細胞浸潤

- + 中心静脈・肝細胞周囲の線維化



腹腔鏡所見

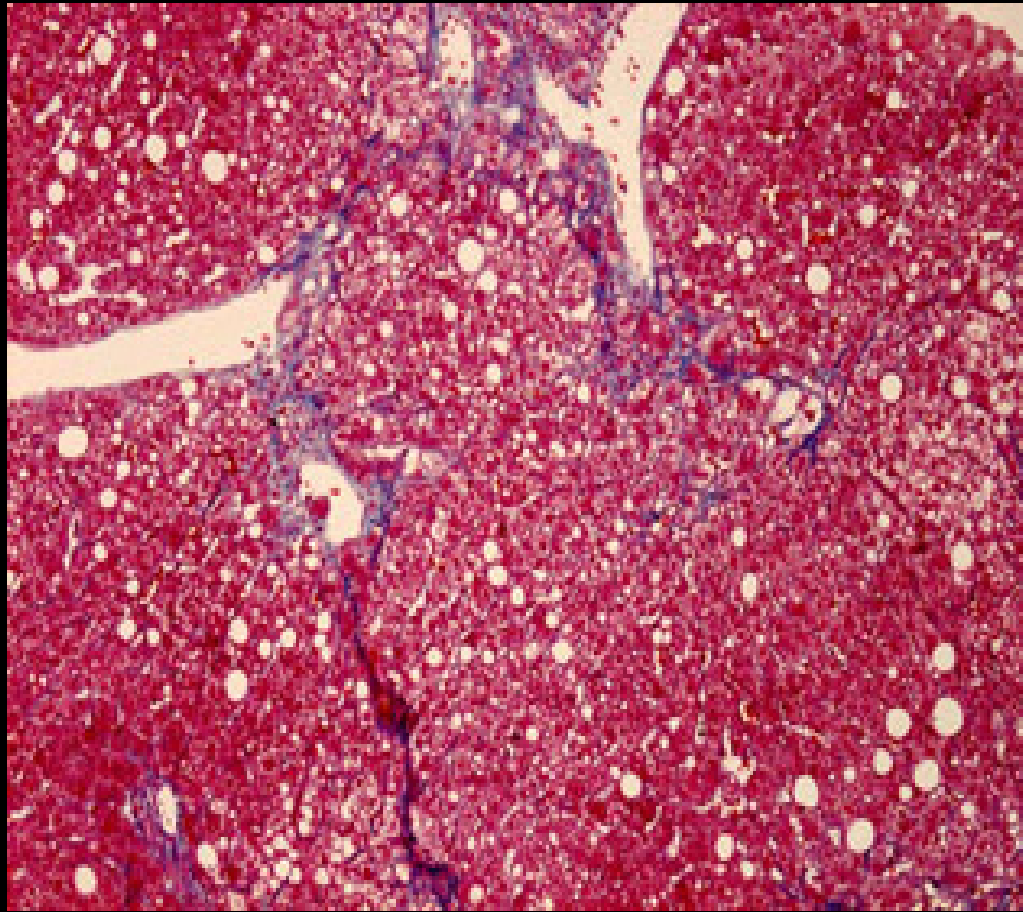
1998/4



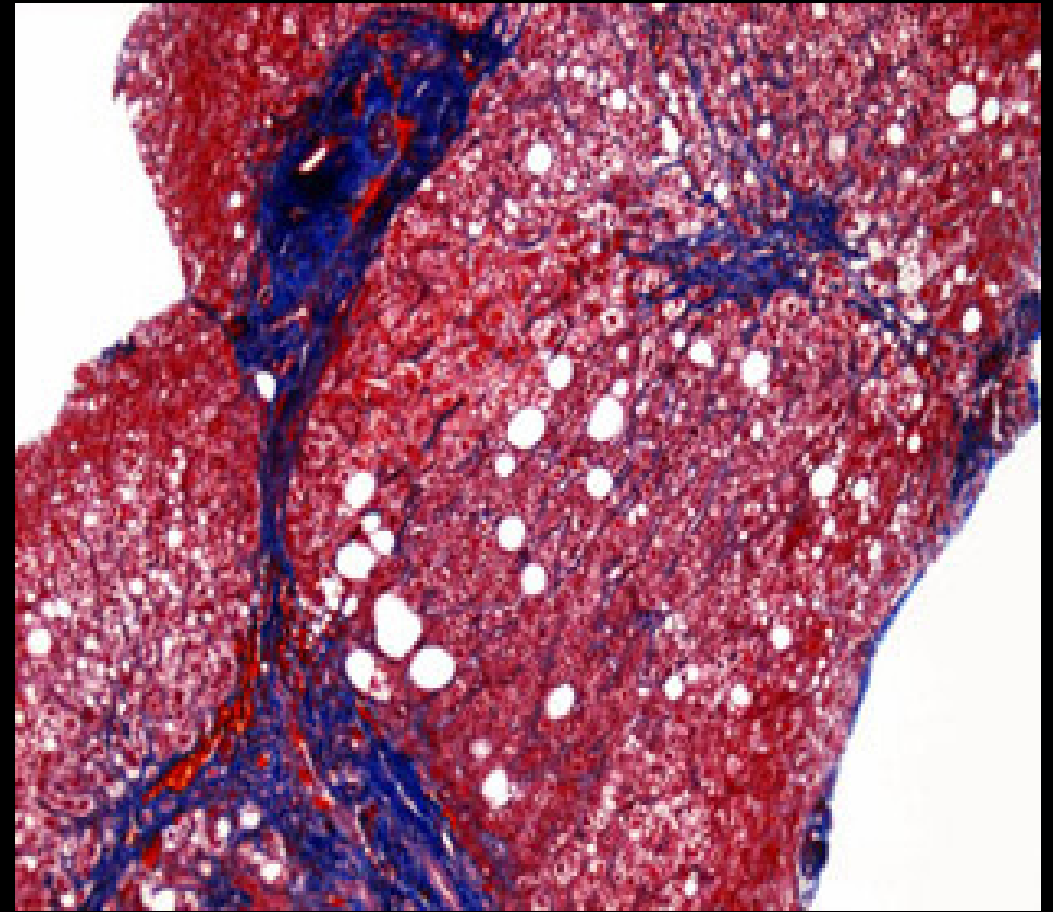
2003/3



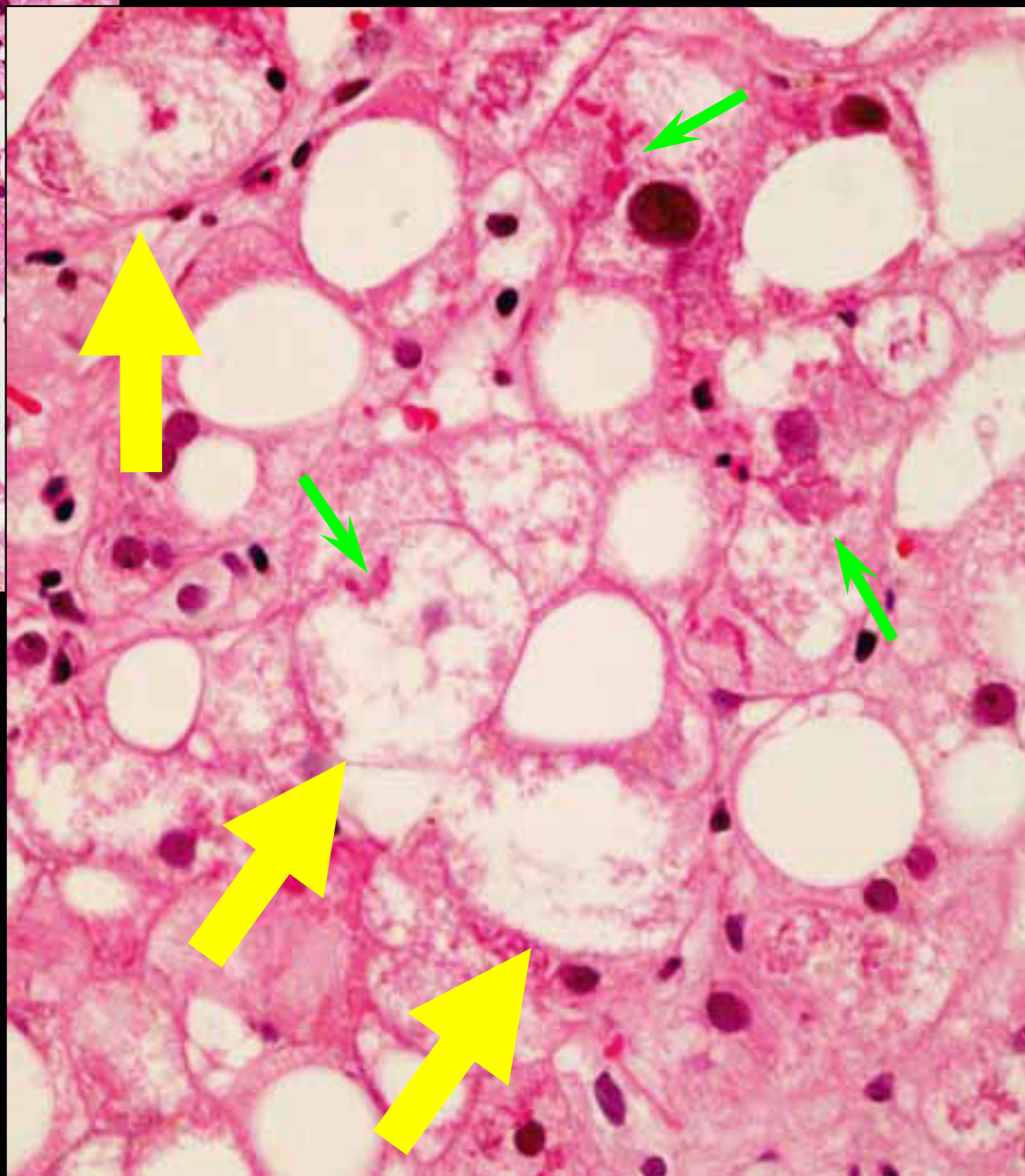
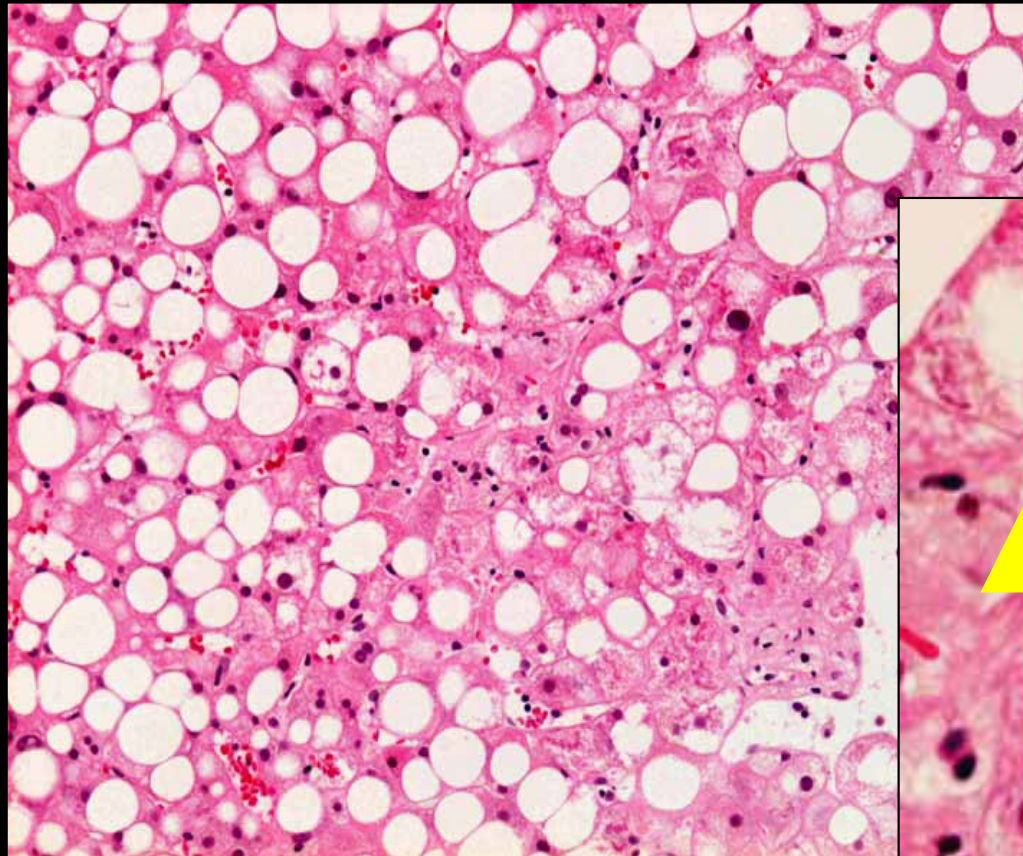
肝生検組織（Azan-Mallory 染色）



1998/4



2003/3

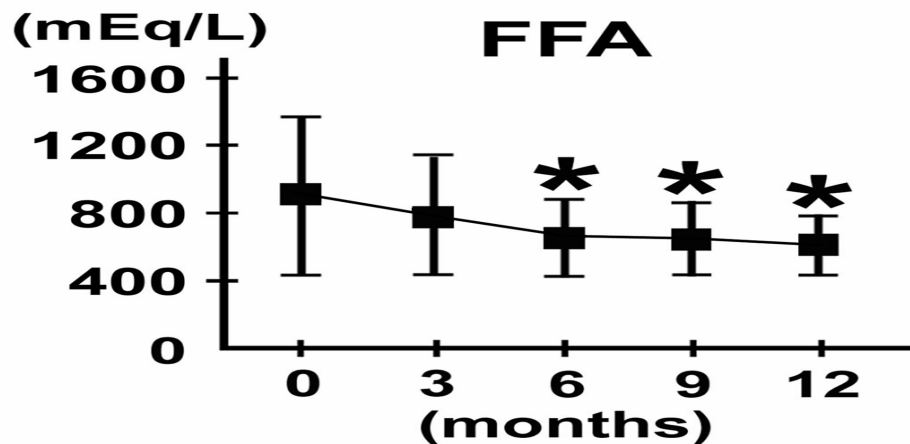
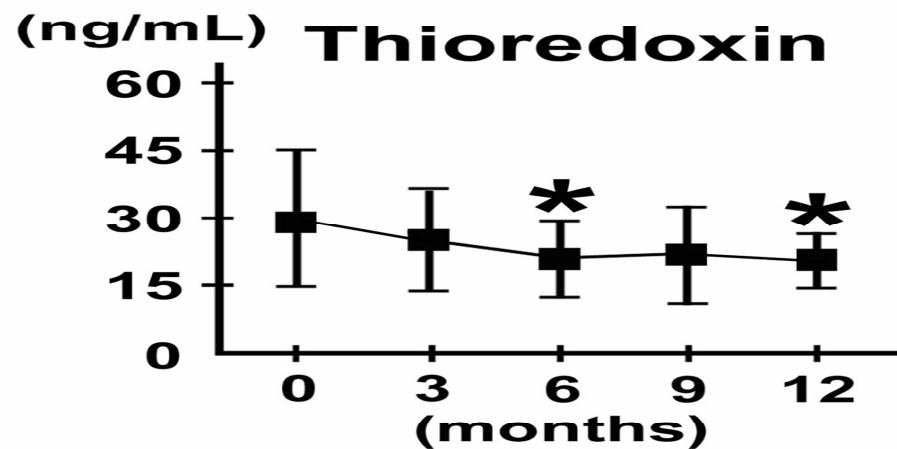
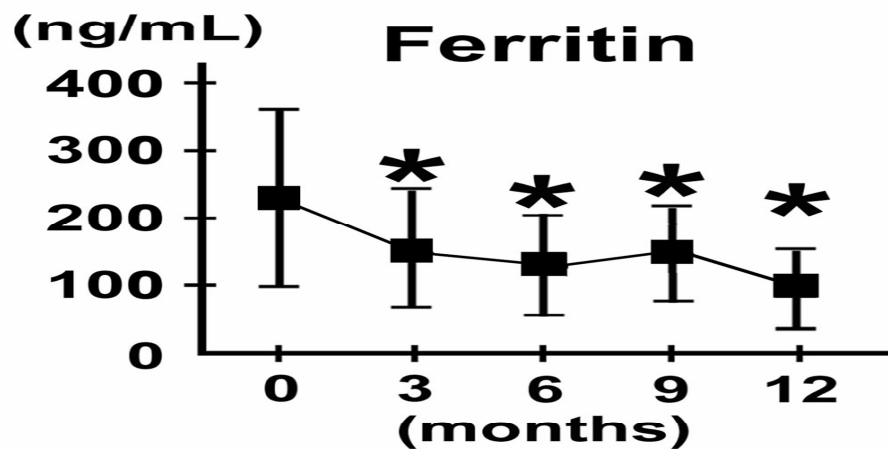
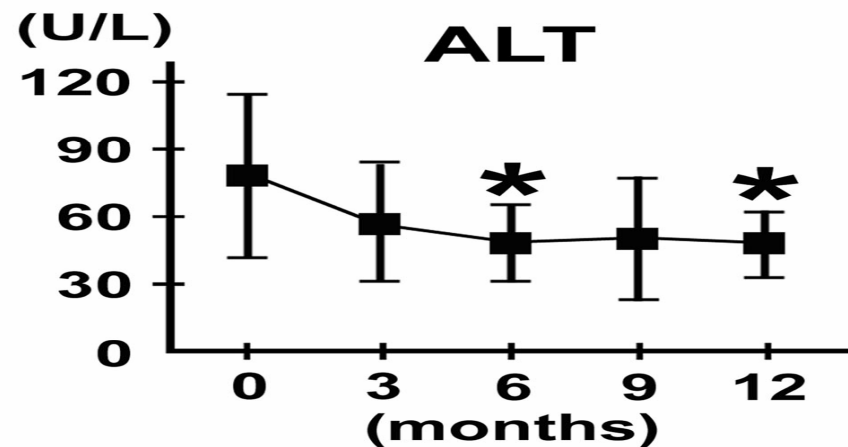
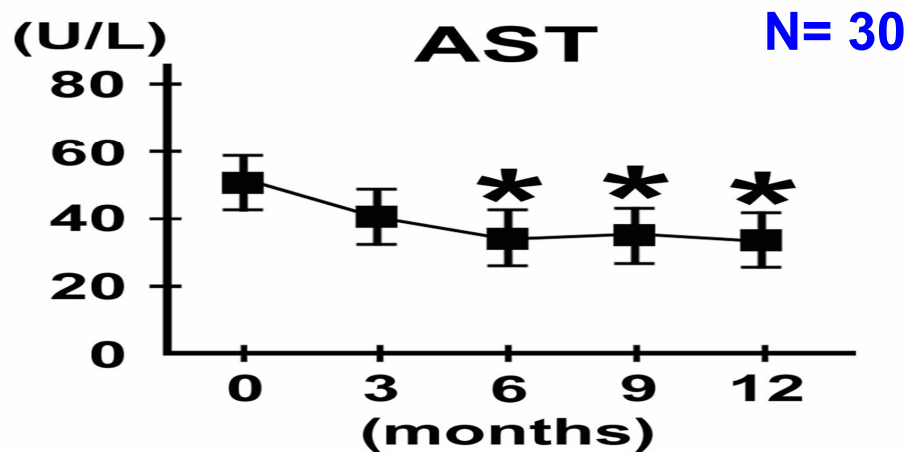


肝細胞の腫大

マロリー小体

NASH の治療

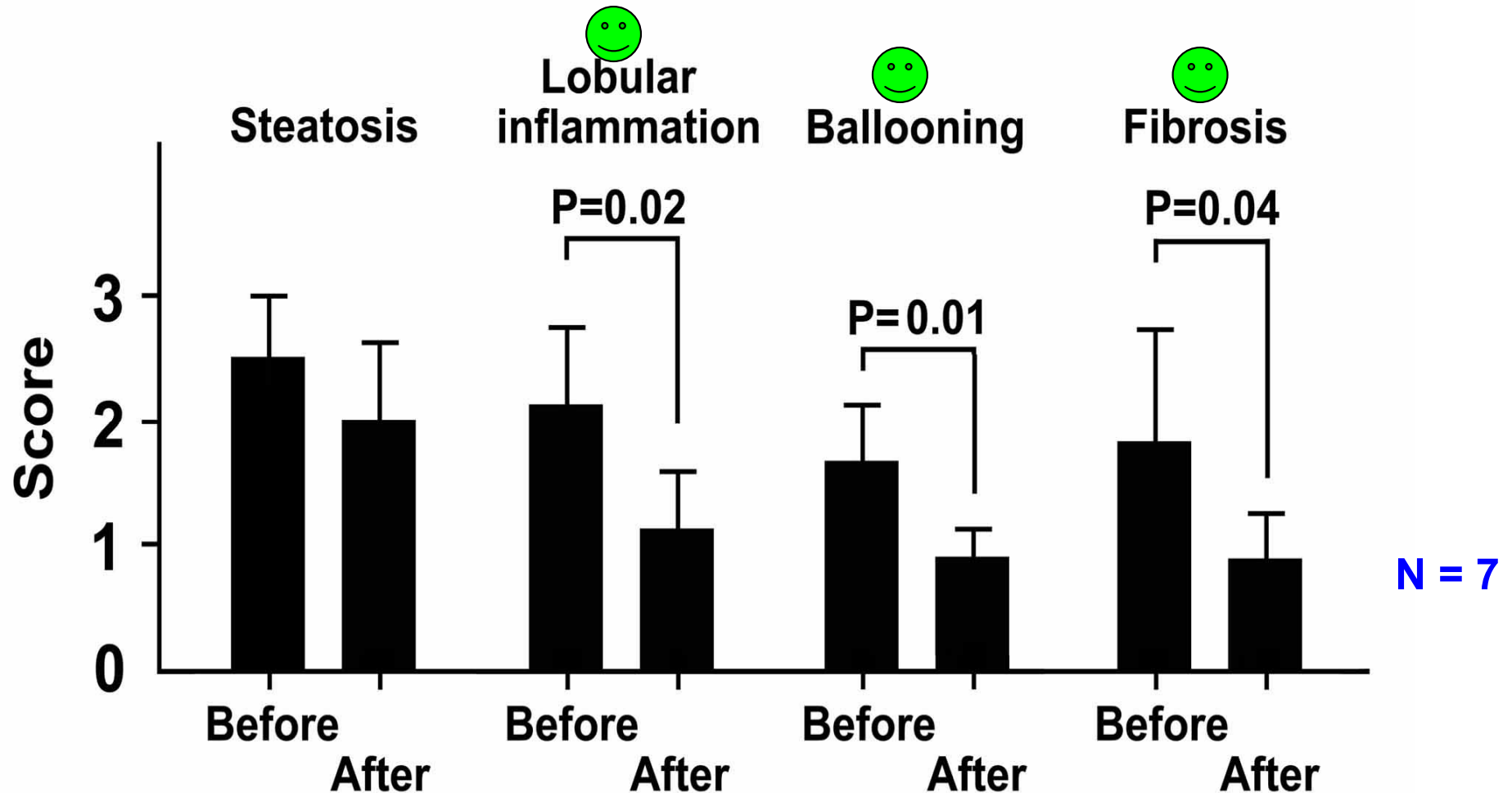
- 体重の減量（1ヵ月に 2 kg 以内）
- インスリン抵抗性改善薬（ピオグリタゾン、
メトホルミン）
- 抗酸化剤（ビタミンE、EPL、**EPA**）
- 抗高脂血症剤（**EPA**、ベザフィブラート）
- 瀉血
- アンギオテンシン受容体拮抗薬



各血清因子は同調的に減少する

↓
病勢のマーカーになる
可能性がある

EPA 投与前後の組織像の変化



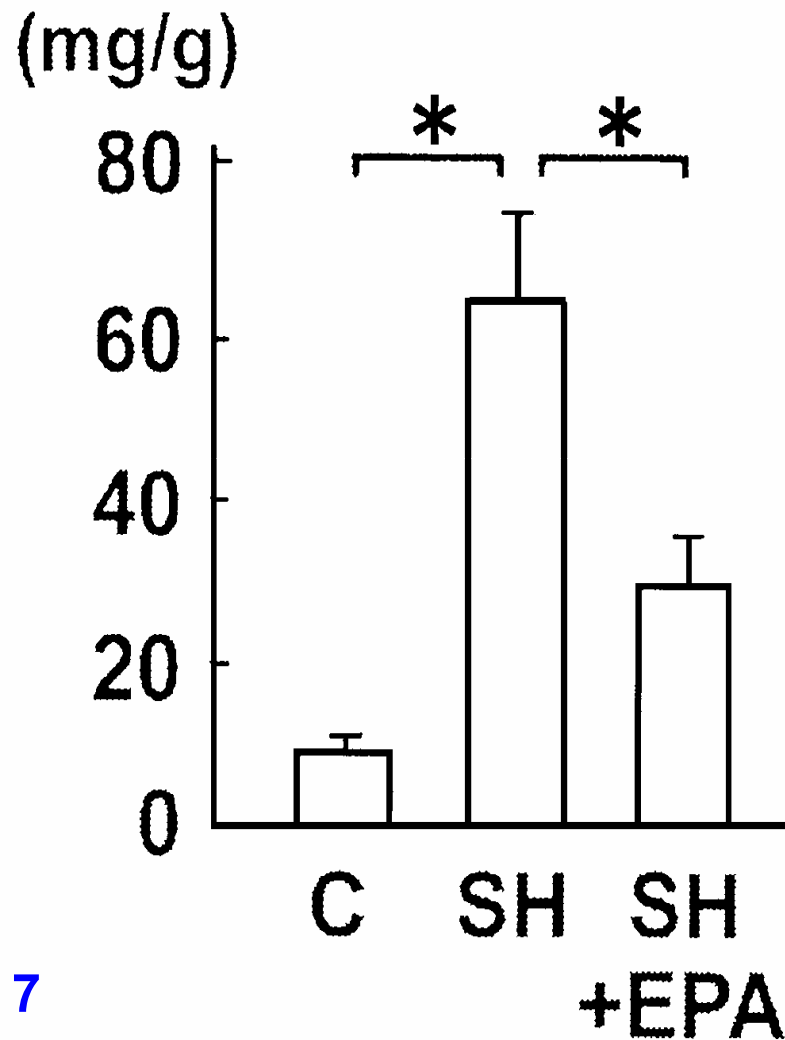
NAFLD activity score (>5をNASHと見なす)

$6.1 \pm 1.3 \rightarrow 3.7 \pm 1.4$ (P=0.02)

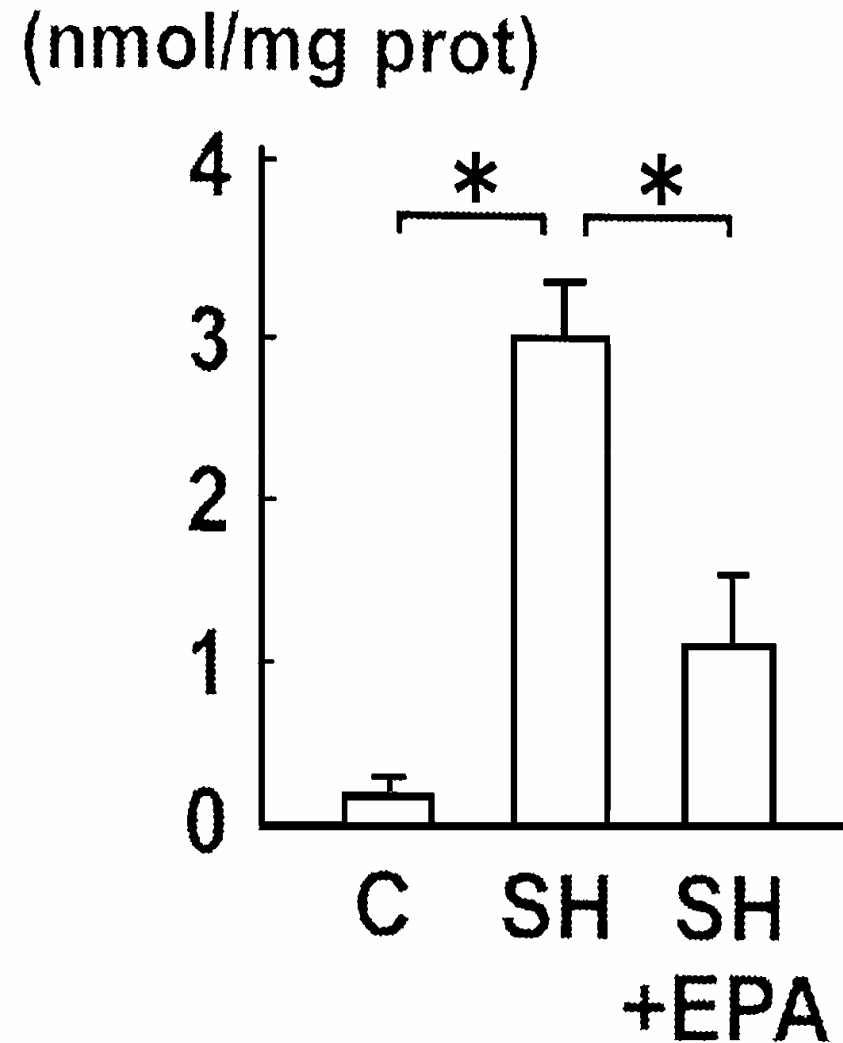


EPA投与は肝臓における中性脂肪と過酸化脂質量を減少させる

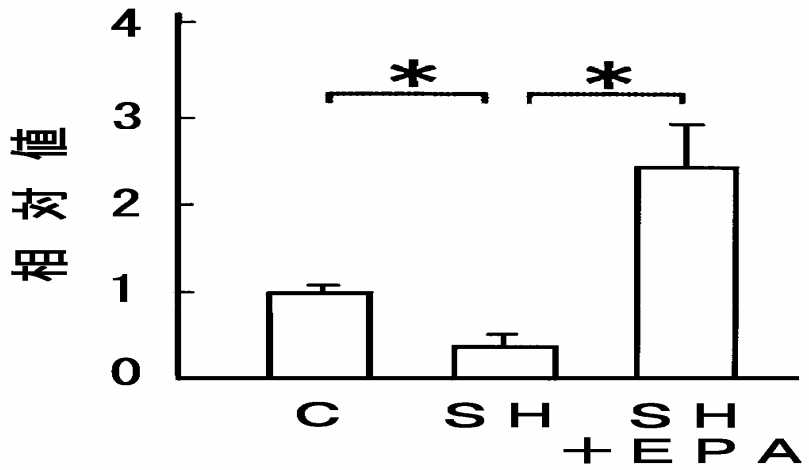
肝 TG



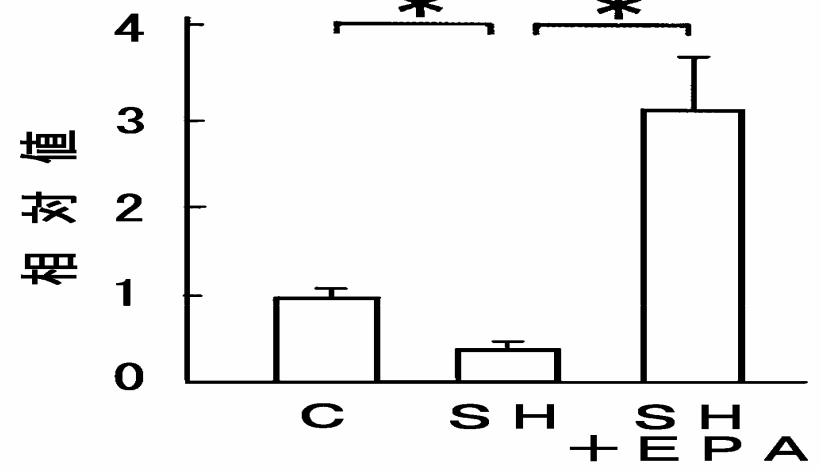
MDA + 4-HNE



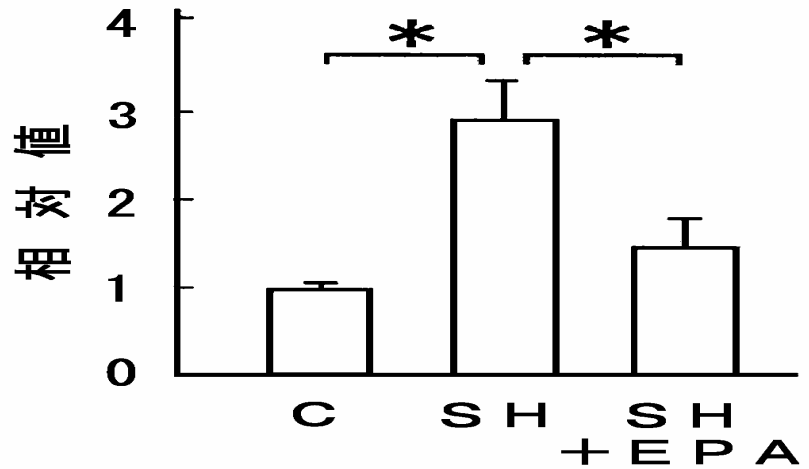
Cu-, Zn-SOD



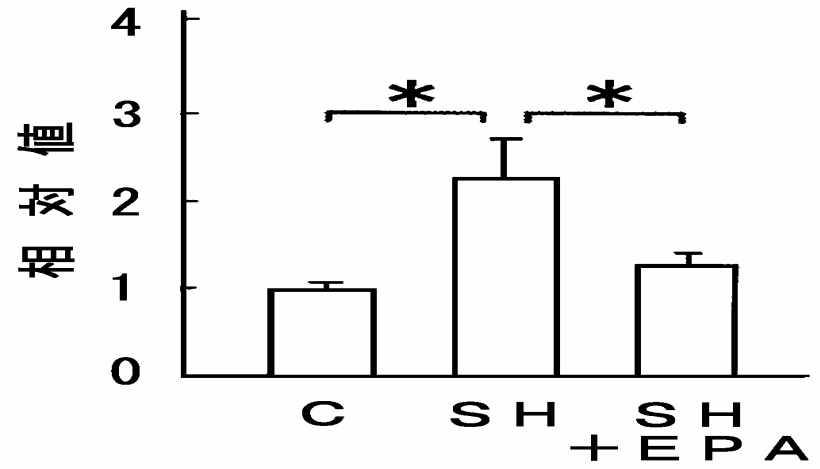
Mn-SOD



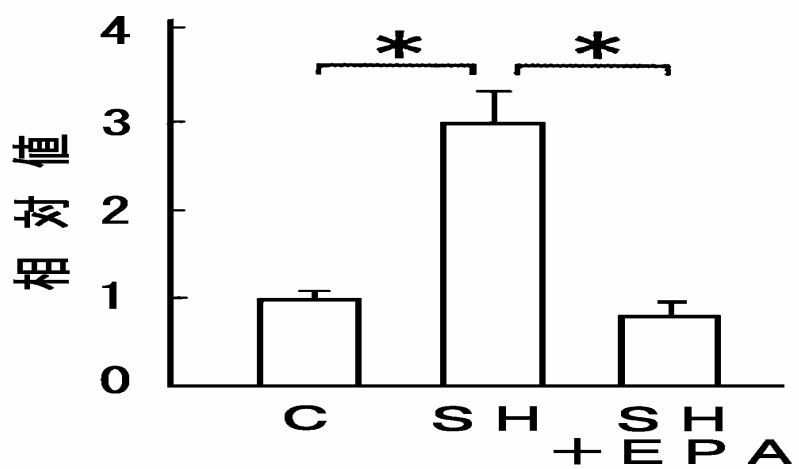
TNF-α



ICAM-1



TLR4

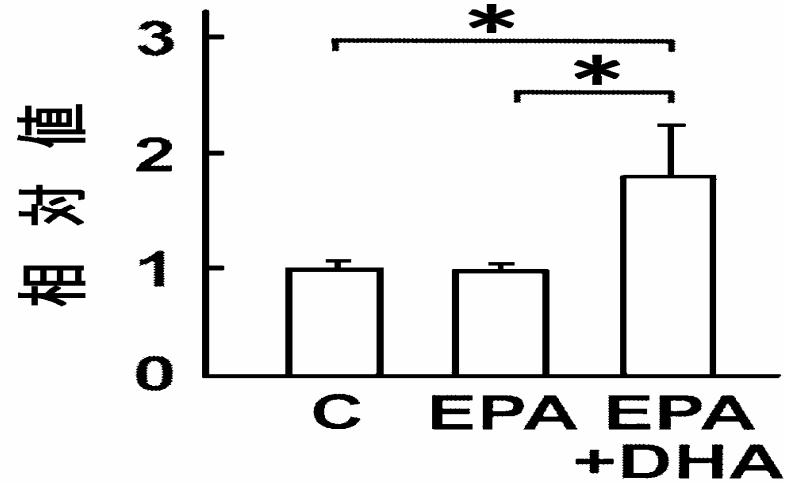


肝臓におけるEPAによる
酸化ストレス減少はSODの発現増加による

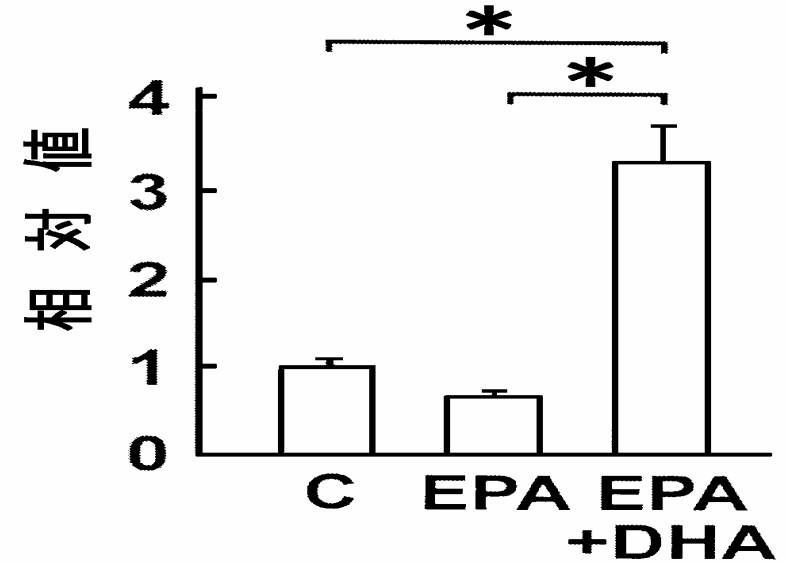
炎症抑制はシグナル伝達系蛋白の
発現減少による

魚油摂食で生じる肝臓酸化ストレス産生分子の増加は
EPA単独投与では全く生じない → EPA単独投与は低リスクであろう

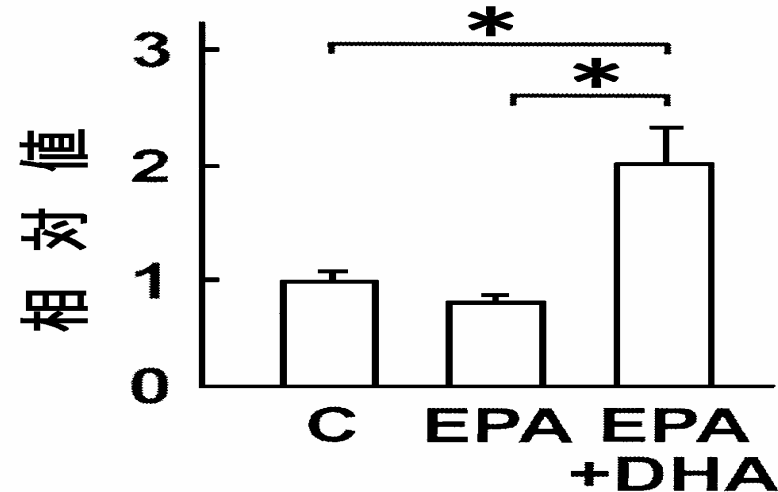
CYP4A1



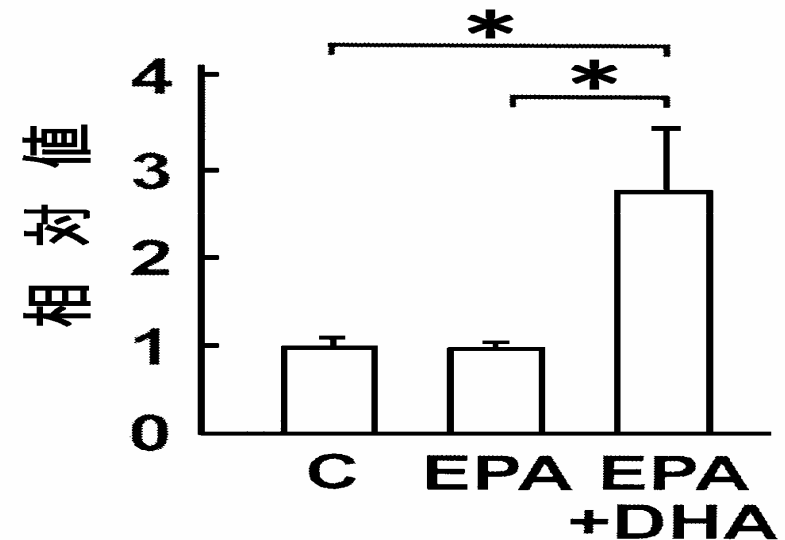
AOX



gp91^{phox}



p47^{phox}



(研究背景)

NASH確定診断は肝臓組織の解析を必要とする



肝生検が早期発見・早期治療を抑制する

潜在患者数の激増を招く・医療費高騰を招く
治療効果の判定が曖昧である



NASH確定診断を血液検査・肝エコーでOKにしようか？

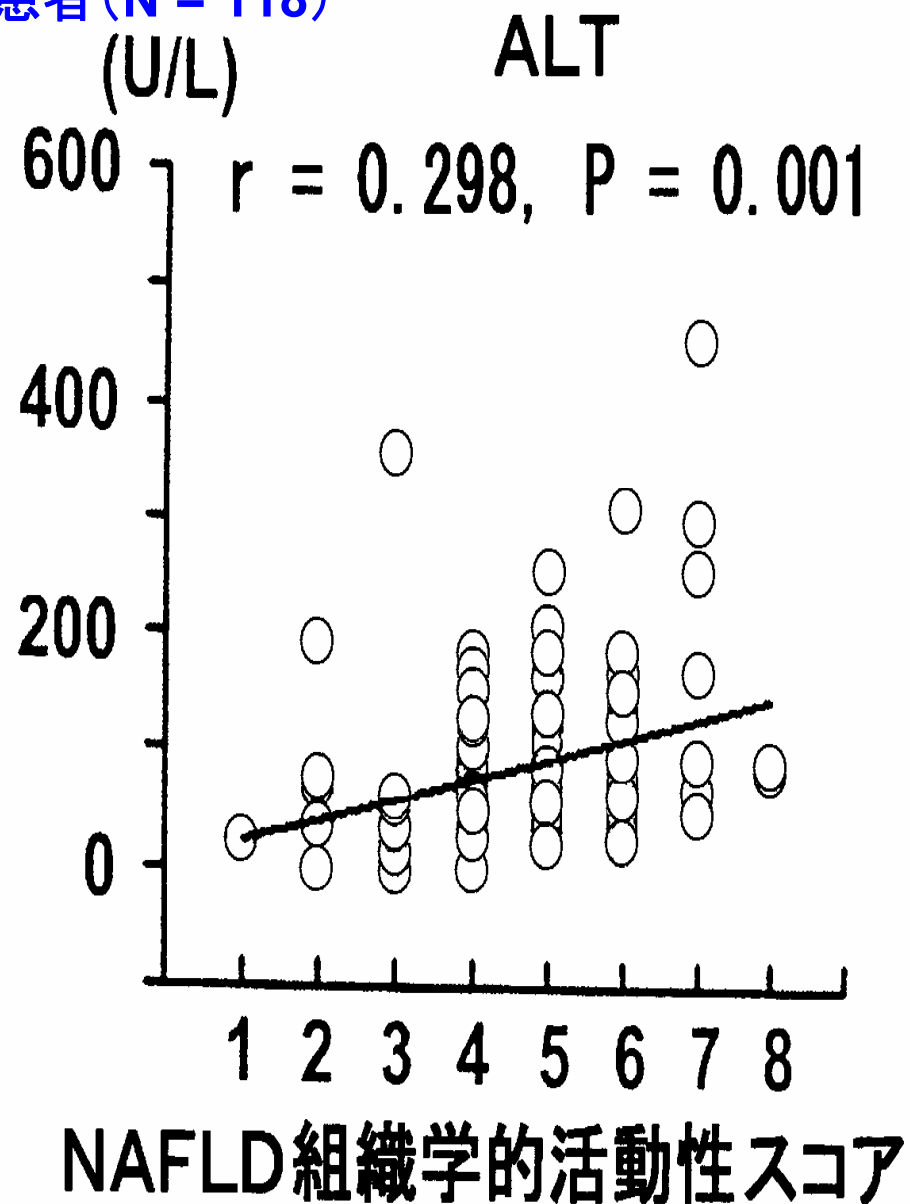
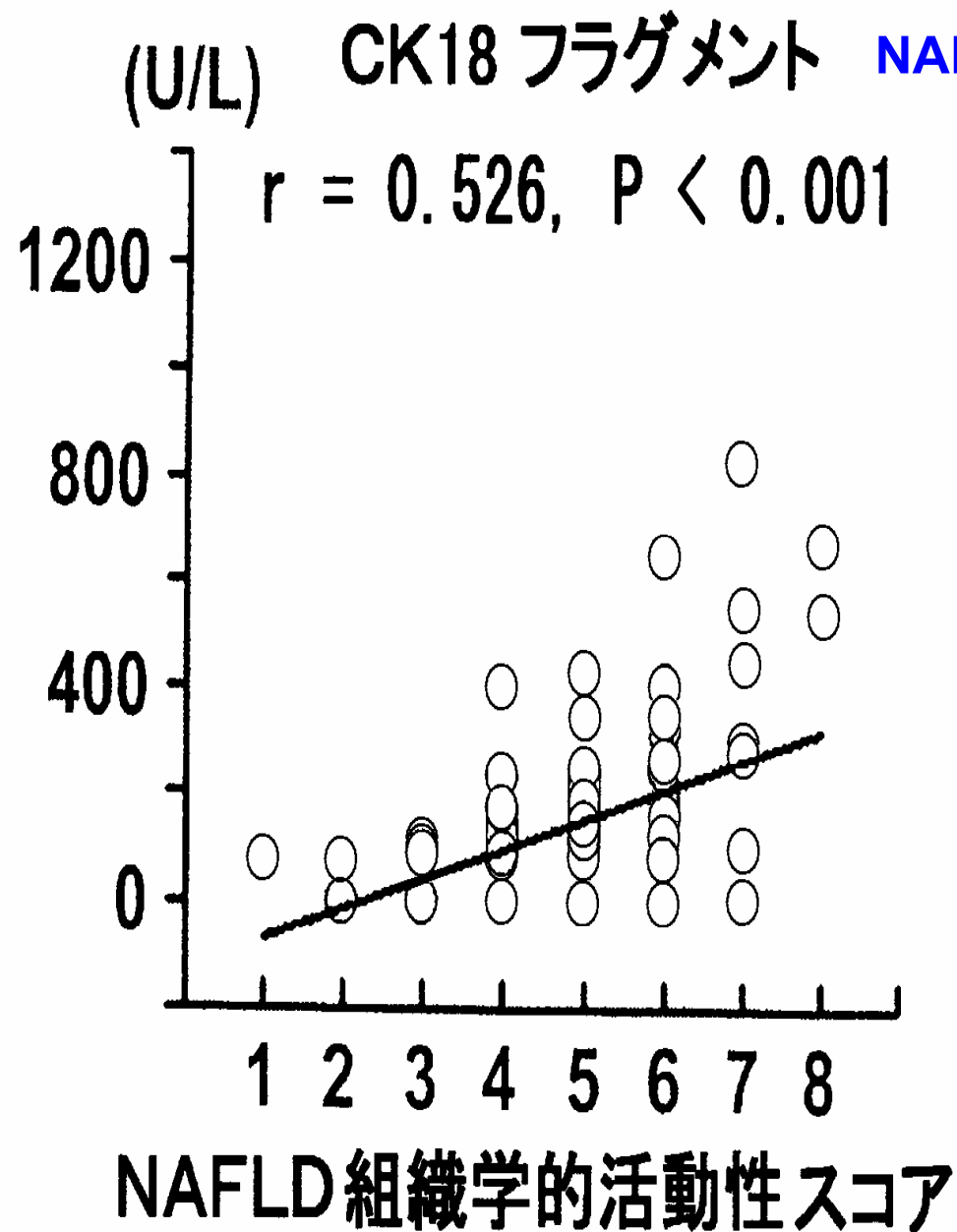


新規**血清NASHマーカー**の開発が重要である



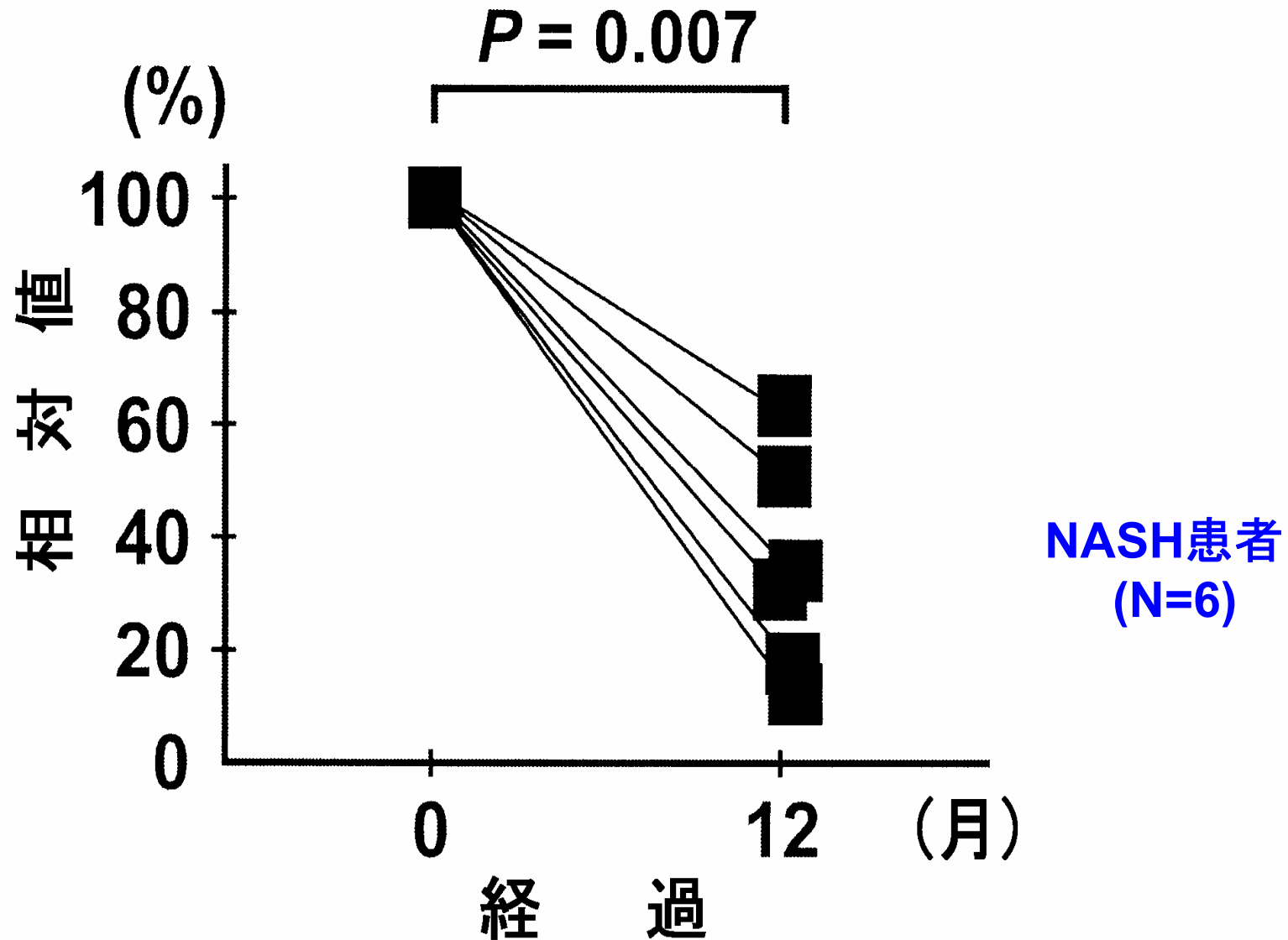
マロリー小体 (封入体)の成分に着目したマーカーの開発

CK18フラグメントはALTよりもはるかにNASH相関値が大きい



EPA治療によりCK18フラグメント値は著しく低下した

CK18 フラグメント



新技術の特徴・従来技術との比較

(1) EPA単独投与によるNASHの治療

EPA単独投与による非常に高い治療効果が確認された

NASH病勢の判断基盤・分子機構の知見が格段に充実した

EPA単独大量投与の安全性が確認された

従来の治療法よりも明らかに優位である

新技術の特徴・従来技術との比較

(2) NASH治療効果を判断する血液因子の充実化

従来から使用されてきた AST・ALTに加えて

フェリチン・チオレドキシシン・遊離脂肪酸(FFA)

・sTNF-R 1/2 が、

ASTやALTに匹敵するマーカーとなりうる

新技術の特徴・従来技術との比較

(3) NASH治療効果を判断する肝臓因子の充実化

従来から使用されてきた 組織学的解析法に加えて

中性脂肪(TG)量・過酸化脂質量(MDA+4-HNE)

Cu, Zn-SOD・Mn-SOD

TNF α ・ICAM1・TRL4 が、

組織学的解析法に匹敵するマーカーとなりうる

特に、TNF α は血清値に変化がなくても、

肝臓中では激減する

新技術の特徴・従来技術との比較

(4) 新規血液NASHマーカーの開発とEPA治療への適用

CK18 フラグメントは ALTよりもNASH発症に対する
相関値が高く、有用な血液マーカーとなりうる
EPAによるNASH治療に適用したところ、
その有用性が確認された

従来、CK18 フラグメントは NAFLD活動度の判定のため
開発されたが、ALTよりもはるかに優位なNASHマーカー
であること、NASH治療への適用結果が今回初めて
明示された

想定される用途・企業への期待

EPAの適用拡大

EPAの合剤開発

NASH / NAFLD の確定診断・病勢判断法の開発

EPAを多く含む食品の利用拡大

(抗肥満・アンチエイジング・脂肪肝予防・

抗肝臓インスリン抵抗性・抗炎症・

アルコール性肝障害予防等)

当研究室は一連の解析技術・材料・機器を完備しているので、
上記の展開を考慮されている企業との共同研究を希望します

お問い合わせ先:

【信州大学医学部知的財産活用センター】

Tel: 0263-37-3420

Fax: 0263-37-3425

susmipc@shinshu-u.ac.jp

【(株)信州TLO】

Tel: 0268-25-5181

Fax: 0268-25-5188

info@shinshu-tlo.co.jp