

健康寿命をのばすための生活習慣病の早期病態解明

顔写真なし

研究者所属・職名：法医学講座・助教

ふりがな みやお まさし

氏名： 宮尾 昌

主な採択課題：

- [若手研究\(B\)「非アルコール性脂肪性肝炎における肝臓類洞内皮細胞の超微細構造変化に関する研究」\(2014-2015\)](#)
- [若手研究\(B\)「NASHを背景とした急性心筋梗塞発症への臓器間クロストークの影響」\(2017-2019\)](#)
- [国際共同研究加速基金\(国際共同研究強化\(A\)\)「急性心筋梗塞におけるNASHと血管内皮ADAM17の役割の解明」\(2018-2019\)](#)

分野： 法医学

キーワード： 生活習慣病、肥満、脂肪肝、早期病態、内皮細胞障害

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

人は必ず死ぬ。死の危険因子には予防不可能な「加齢」が最も影響する。予防可能な危険因子では、2040年までに、肥満、高血圧、糖尿病、喫煙の順で影響力が高くなると予想されている（GBD、Lancet 2018）。そのため健康に長く生きるためには、禁煙と適切な体重管理が重要と分かっている。しかし、その2つを生涯にわたり対策し続けるのは難しいため多くの人が予防可能な虚血性心疾患で亡くなっている（図1右）。私たちは、肥満を中心とした生活習慣病の早期病態の理解が進めば、早期発見、よりきめ細かな病期の診断、医療による手助けで健康に長生きできる人が増えるのではないかと仮説を立て、特に病態の分かっていない生活習慣病、脂肪肝の早期病態解明に向け研究をおこなってきた。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

病態解明や因果関係に迫るためには実験（介入）を行う必要があるが、ヒトを対象とした実験研究には倫理的、経済的、時間的な問題が大きいため、マウスを扱う実験研究をはじめた。しかし、ヒトの生活習慣病を完璧に模倣したモデルはないという課題に直面した（高橋ら、World J Gastroenterol 2012）。そのため、脂肪肝炎は似ていないが肥満病態の似た高脂肪食モデルと、その逆の肥満病態は似ていないが脂肪肝炎病態の似たコリン欠乏食モデルの2つの異なるモデルマウスを作製し共通する病的な変化がないか、つまりヒトにも共通しそうな病的変化がないかを探索した。

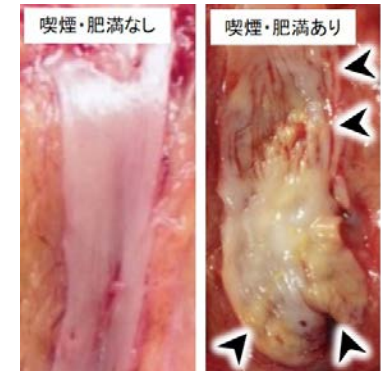


図1 20歳代男性の冠動脈。左は喫煙・肥満なしの症例の冠動脈。右は喫煙・肥満ありの症例。矢頭で示した動脈硬化がみられる。

健康寿命をのばすための生活習慣病の早期病態解明

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

まず、私たちは脂肪肝の病態において早期病態（病気を発見したあとに予防や治療が効きやすい時期）に最も変化が大きいものが何かを探索した。その結果、早期の単純性脂肪肝から脂肪肝炎に移行する際に、肝臓の血管内皮細胞の障害が起きていることがわかった（図2右上、矢印で示すように通常は孔の開いた内皮が障害され、孔を失い物質交換が起きにくくなっていることが分かる）。そして、この内皮障害の後に肝臓で異物を処理している細胞のクッパー細胞やビタミンAなどを貯蔵してくれる肝星細胞が異常に活性化され、クッパー細胞（図2右真ん中、余分な脂質を貪食）は必要以上の炎症を起こし、肝星細胞（図2左下）は筋線維芽細胞に変化し、肝硬変の原因となる線維化（図2右下）を起こすことが分かった。これまでの他の研究者による内皮細胞がクッパー細胞や肝星細胞の異常な活性化を起こす原因になるという報告と今回の研究を合わせると、単純性脂肪肝から脂肪肝炎に移行する重要な時期に内皮細胞が障害され、障害された内皮細胞はクッパー細胞や肝星細胞を能動的に異常に活性化させ、最終的に肝硬変へとすすめさせることが推測された。

次に、私たちは脂肪肝の病態進展期や回復期に内皮細胞がどのように働いているかを調べた。その結果、肝硬変や悪液質という重症の栄養失調期まで進展すると、内皮細胞は他の細胞よりも高度に障害され、孔はほぼ完全に消失し、肝疾患末期に起こることが知られる門脈圧の亢進と脾腫が起こった。また、回復期でも、内皮障害は他の細胞障害より残ってしまうことで、線維化や門脈圧亢進の回復が遅くなることが推測された。

コントロール 脂肪肝炎モデル

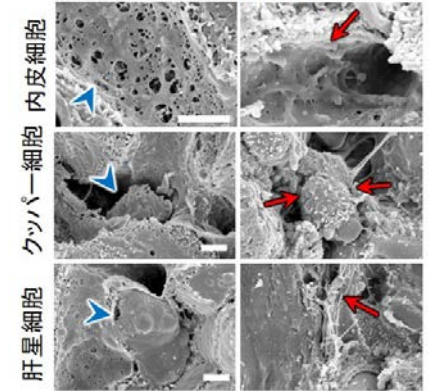


図2 走査型電子顕微鏡解析による、内皮細胞・クッパー細胞・肝星細胞の病的変化。青の矢頭は正常な形態、赤の矢印は病的な変化を示す。

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

これらの結果から、肝臓内皮細胞の障害が脂肪肝の病態早期から進展期へと進める役割を持っていることがわかった。今後はこの内皮細胞障害の治療薬が実際に脂肪肝炎に対して本当に効果があるのか、どの程度予防できるものなのかを調べる。

生活習慣病の重要性を医師・研究者・患者・健常な人々と共有することで健康寿命をのばし（図3）、持続可能な社会の発展に向けて、より若い世代（次世代、次々世代）に伝えていくことが重要と考えられる。

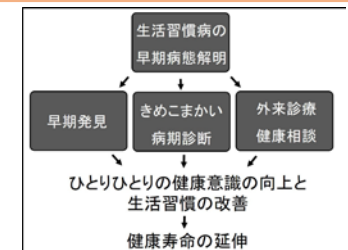


図3 健康寿命をのばすための戦略