

『代謝疾患における炎症の役割』

東京医科歯科大学医学部附属病院

糖尿病・内分泌・代謝内科 助教

土屋 恭一郎

【要旨】

慢性炎症では、長期にわたるストレス応答により各臓器の機能を担う実質細胞とその隙間に存在する間質細胞の相互作用が遷延化し、本来可逆的な適応反応の破綻により不可逆な「組織リモデリング」を生じて臓器の機能不全や種々の疾患をもたらす。当教室では、メタボリックシンドロームや生活習慣病における慢性炎症の分子機構の解明と新しい診断・治療戦略の開発に関する研究を推進しており、今回は主に肝臓の糖代謝異常と線維化（非アルコール性脂肪肝炎：NASH）における細胞間相互作用と慢性炎症の病態生理的意義についてお話ししたい。

肥満に伴う肝臓の糖代謝異常の発症において、肝実質への白血球浸潤が促進的役割を果たしている。肝臓は類洞内皮細胞（LSEC）を有し、LSEC は類洞の最内層で類洞と肝細胞を隔てるバリアーとして機能する。肥満において白血球が類洞から肝実質に浸潤する過程で、LSEC のバリアーを超える必要があるものの、その分子機序は不明である。また、肥満において白血球は炎症性サイトカイン依存性に肝臓に誘導されることが知られているが、肥満に伴う LSEC 由来炎症性サイトカインの発現変化は明らかでない。今回、肥満マウスの LSEC では炎症性サイトカインおよび接着因子の発現が増加することを見出し、LSEC と白血球の接着を阻害することで肥満マウスの肝臓における炎症と耐糖能異常が改善することを明らかにした。加えて、浸潤白血球と肝実質細胞の接触により肝細胞の Notch シグナルが活性化され、糖代謝異常を惹起する可能性を見出しており、白血球と LSEC の接着、および肝細胞の Notch シグナルを標的とした、肥満に伴う耐糖能異常の治療の可能性が示唆される。

非アルコール性脂肪肝炎（NASH）は、脂肪肝に炎症や線維化を伴い、肝硬変、肝細胞癌に進展するが、その病態は十分に解明されていない。我々は、メラノコルチン 4 型受容体欠損（MC4R-KO）マウスを用いて、ヒトの NASH と同様の表現型を示す新規 NASH モデルを開発した。ピルフェニドン（PFD）は特発性肺線維症に対して抗線維化作用を示す薬剤であるが、その分子機構は明らかでなく、本剤および MC4R-KO マウスを用いて NASH における慢性炎症・線維化の発症機構及び治療標的を検討した。その結果、PFD は肝臓の脂肪蓄積とは独立して MC4R-KO マウスの慢性炎症と線維化を著明に改善し、TNF- α による肝細胞死を抑制することを明らかにした。これより、肝細胞死が NASH の慢性炎症・線維化を促進することが示唆され、NASH の発症・進展における肝細胞死の病態生理的重要性が考えられた。PFD は既に臨床応用されており、薬物動態や安全性・副作用に関する臨床的知見が十分に蓄積されている。基礎研究において NASH に対する予防・治療効果が確認されることにより、安全かつ速やかにヒトの NASH 治療薬としての臨床応用が期待される。

【略歴】

学歴：

2001年3月：神戸大学医学部医学科卒業

2007年3月：東京医科歯科大学大学院（分子内分泌内科学）早期修業

職歴：

2001年6月：東京医科歯科大学医学部附属病院内科研修医

2002年6月：東京都立墨東病院内科研修医

2003年6月：長野県厚生連北信総合病院内科

2007年4月：東京医科歯科大学大学院（分子内分泌内科学）メディカルフェロー

2007年12月：東京医科歯科大学医学部附属病院（内分泌・代謝内科）医員

2009年4月：コロンビア大学医学部ポスドクトラルリサーチフェロー

2011年4月：日本学術振興会 海外特別研究員

2013年4月：東京医科歯科大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌・代謝内科 助教（現職）