



# 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)進展における ストレスおよび脳内CRFの関与

*Impact of stress and central corticotropin-releasing factor on the progression of nonalcoholic steatohepatitis*

米田 政志・島田 忠人・平石 秀幸  
(Masashi Yoneda) (Tadahito Shimada) (Hideyuki Hiraishi)

獨協医科大学消化器内科



## はじめに

わが国では食事を含む生活様式の欧米化に伴い、生活習慣病が増加傾向にあり、社会問題となっている。なかでも、メタボリックシンドロームと呼ばれる疾患群は肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症を基盤として、わが国において急激に増加しており、それに伴う心疾患、脳血管障害が致死的な病状であるために最近注目を集めている。消化器、特に肝臓におけるメタボリックシンドロームの表現型として、脂肪肝が以前より認識されていたが、死に至る疾患ではないと考えられ、軽視される傾向にあった。しかしながら、1980年にアメリカのLudwigにより非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis; NASH)という疾患概念が提唱され、脂肪肝の中にも炎症や線維化を伴い、いずれ肝硬変にまで進展する病態があることが明らかにされた<sup>1)</sup>。わが国においてNASHはほとんど注目されることはなかったが、ここ数年、メタボリックシンドロームが注目されるとともに関心が高まっている。NASHの病因、病態生理はいまだ明らかにはされておらず、種々の治療が試みられてはいるが、確立した治療法は今のところ存在しない。NASHの病態進展には現在のところ、「two hits theory」が広く受け入れられている<sup>2)</sup>。つまり、メタボリックシンドロームに伴う

インスリン抵抗性によって肝臓内に脂肪が蓄積して脂肪肝が発症し、次に第2の要因(second hit)が加わって炎症および線維化が起こると考えられている。Second hitとしては、炎症性のサイトカインや酸化ストレスなどが想定されているが、その本態はいまだ解明されていない。最近の北欧での疫学調査では、脂肪肝患者に比べてNASH患者において、より強いストレス下にあるとの報告がなされており、NASH進展においてストレスが何らかの関わりをもつ可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。一方、種々のストレスにおいて脳内でさまざまな神経ペプチドが合成され、ストレス関連の病態に関与していることが明らかにされている。なかでも副腎皮質刺激ホルモン放出因子(corticotropin-releasing factor; CRF)はストレス起因性の過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome; IBS)において重要な役割を演じ<sup>4)</sup>、肝においては血流を低下させることが報告されている<sup>5)</sup>。そこで、脂肪肝からNASH進展におけるストレスおよび脳内CRFの関与をラット実験にて検討した。



## 方法

脂肪肝は、四塩化炭素(2 mL/kg、皮下注)によって誘導した。四塩化炭素投与直後よりラットを6時間の拘束ストレスに供し、四塩化炭素投与24時間後に採血と肝組織を採取して、血清肝酵素と肝

組織にて肝障害の程度を評価した。CRF受容体拮抗薬であるastressin (0.1~1  $\mu$ g)を四塩化炭素投与直前と投与6時間後にラット大槽内に投与した。前処置として、6-hydroxydopamineによるノルアドレナリン作動性神経の除神経、85%フェノールによる肝交感神経除神経、肝迷走神経切断およびアトロピン投与を行った。得られたデータは平均 $\pm$ SEで表した。四塩化炭素投与前と投与後の比較はANOVA-repeated measurementを用い、2群間の比較をStudent's *t*-test、3群以上の比較をone-way ANOVAで検定し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。



## 結果

四塩化炭素投与24時間後に、血清ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)値(106 $\pm$ 15 IU/L)の上昇を伴う組織学的に肝脂肪変性が確認された。四塩化炭素に拘束ストレスを加えると、血清ALT値は278 $\pm$ 35 IU/Lまで上昇し、組織学的に肝脂肪変性の他に壊死像が加わった。Astressinの投与によって拘束ストレスによる肝障害の悪化が用量依存性に抑制された。さらに、拘束ストレスによる肝障害の悪化は、6-hydroxydopamineによるノルアドレナリン作動性神経の除神経および85%フェノールによる肝交感神経除神経によって消失したが、肝迷走神経切断およびアトロピン投与は影響を及ぼさなかった。



## 考察

NASHは生活習慣および食生活の欧米化により、わが国で増加傾向にあると考えられ、さらに本疾患が肝硬変にまで進展しうる病態として最近注目を集めている<sup>6)7)</sup>。NASHは、まず脂肪肝となり、その一部が何らかの原因により炎症をきたしてNASHへと進展すると考えられているが<sup>2)</sup>、その病因の本態はいまだに解明されていない。北欧

の疫学調査により、単なる脂肪肝患者に比較してNASH患者においてストレス強度の強い状況下にあるとの報告がなされ、NASH進展におけるストレスの関与が示唆されていた。今回の研究により、急性脂肪肝ラットモデルにストレスを負荷すると、単なる脂肪肝に壊死像が加わることが明らかとなった。これは、脂肪肝からのNASH進展におけるストレスの関与に対して科学的根拠を与えるものと考えられる。さらに本実験モデルにおいて、脳内にCRF受容体拮抗薬を投与すると、ストレスによる肝障害の悪化が抑制され、ストレスによって脳内で合成の亢進する内因性のCRFが深く関与することが示唆された。今後は、慢性の脂肪肝モデルあるいは遺伝的脂肪肝動物を用いて、今回の研究で確認されたNASHに対するストレスおよび中枢性CRFの関与を確認することが重要であると考えられる。

## 文献

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al : Nonalcoholic steatohepatitis ; Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55 : 434-438, 1980
- 2) Day CP, James OF : Steatohepatitis ; a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 114 : 842-845, 1998
- 3) Elwing JE, Lustman PJ, Wang L, et al : Depression and anxiety as risk factor for non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Gastroenterology* 128 : A382, 2005
- 4) Taché Y, Yang H : Brain regulation of gastric acid secretion by peptides ; sites and mechanisms of action. *Ann N Y Acad Sci* 597 : 128-145, 1990
- 5) Yoneda M, Nakamura K, Nakade Y, et al : Effect of central corticotropin-releasing factor on hepatic circulation in rats ; the role of CRF<sub>2</sub> receptor in the brain. *Gut* 54 : 282-288, 2005
- 6) 米田政志, 中村公英, 長谷川岳尚, 他 : NASH(非アルコール性脂肪肝)の成因と病態—TGF- $\beta$ とNASH. *臨消内科* 18 : 1293-1298, 2003
- 7) 米田政志, 島田忠人, 平石秀幸 : NASHの治療. 竹井謙之, 川崎誠治 編, 消化器疾患—state of arts. 東京, 医歯薬出版, 370-372, 2006