

生活習慣と肝臓

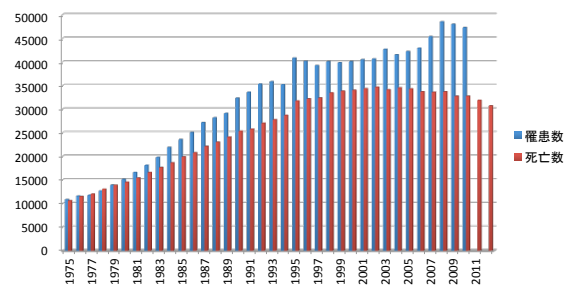
小池 和彦

東京大学大学院
医学系研究科
消化器内科学

本日の話題

1. 肝臓と代謝:C型肝炎をきっかけとして
2. 我が国の非B非C型肝炎の現状
3. NASH/NAFLD
4. 新しいNASH動物モデル

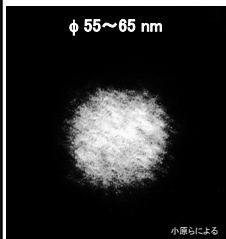
我が国の肝がん罹患数・死亡数の推移



肝疾患と糖尿病・代謝の結びつき

- 代謝と肝臓とは一体不可分のものと考えられてきた(肝臓は代謝の中心臓器)。
- 近年の肝臓学においては、代謝、ことに糖・脂質代謝のもつ重要性は次第に大きくなってきている。
- C型肝炎における糖・脂質代謝の重要性の認識。非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の重要性、NASH・糖尿病患者における肝細胞癌(HCC)の発生とその増加等、肝臓学における糖・脂質代謝の重要性については枚挙に暇がない。
- 糖尿病診療の方から肝臓病をみると、糖尿病外来におけるNASH患者の潜在、糖尿病患者におけるHCCの発生等、多くの問題が存在する。

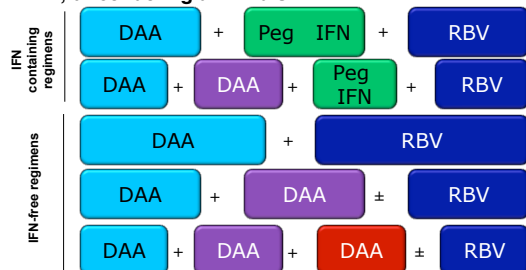
C型肝炎ウイルス(HCV)

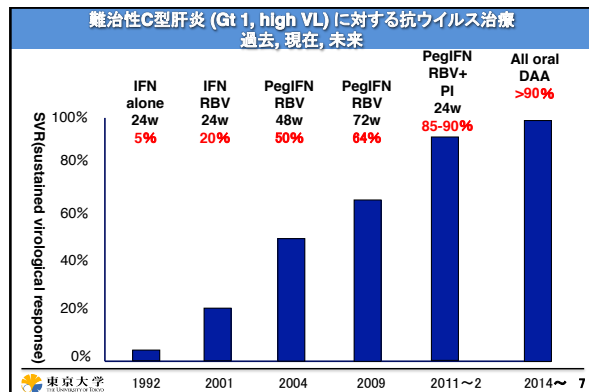


- 肝炎ウイルスとしては最後に発見された(1988年)
- family *Flaviviridae* (プラス鎖RNAウイルス)
- エンベロープをもつ
- 宿主ゲノムには組み込まれない

Near future treatments for HCV

DAA, direct-acting antivirals



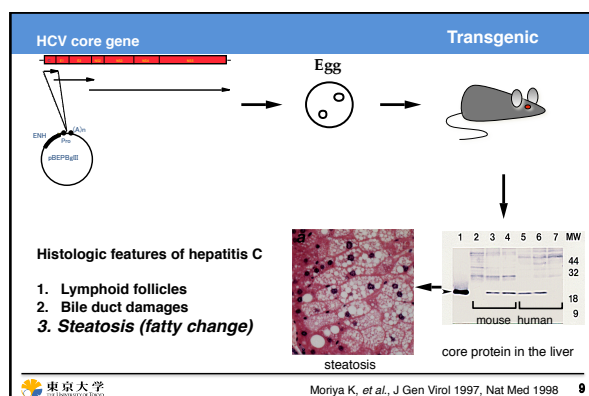


肝内HCVと肝脂肪化

	肝脂肪化(-)	肝脂肪化(+)	p-value
No.	22	21	NS
年齢	67±7.1	64.0±5.1	NS
性 (M:F)	18:4	15:6	NS
BMI	20.8±2.1	22.2±1.9	0.035
アルコール	0-75 (50)	0-100 (0)	NS
ALT	41±20	75±35	0.0004
γ-GTP	68±40	89±59	NS
総コレステロール	156±26.3	156±26.3	NS
中性脂肪	75±21	92±31	0.042
HbA1c	4.6±0.66	4.8±0.52	NS
肝硬変(なし/あり)	9:13	4:17	NS
血清HCV-RNA	<2.0-5.9 (5.5)	<2.0-6.2 (5.7)	NS
肝臓内HCVコアタンパク(+)	8/22	19/21	0.008

東大・肝臓外科との共同研究
HCC切除を受けたC型肝炎肝病患者43例が対象
約半数で肝脂肪化を認めた
多変量解析で肝内のHCVコア蛋白レベルが有意な決定因子と判明

東京大学



HCV感染による肝脂化発生機序

SREBPによる脂質代謝酵素の制御

FA uptake ↑, FA synthesis ↓, VLDL secretion ↓

1. SREBP-1c の発現がコア蛋白によって増加
→ 中性脂肪の産生増加
2. microsomal triglyceride transfer protein (MTP) の活性低下
→ 肝からの VLDL 分泌の抑制
3. Mitochondria における β 酸化酵素の発現が増加しない
4. HCV による **インスリン抵抗性 (insulin resistance)** の誘発
→ 脂肪酸 (fatty acid) の末梢からの放出、肝への取り込みの増加

Shintani Y, et al., Gastroenterology 2004
 Perlemuter G, et al., FASEB J 2002
 Morishi K, et al., Proc Natl Acad Sci USA 2007

C型肝炎では糖尿病が起こりやすい？

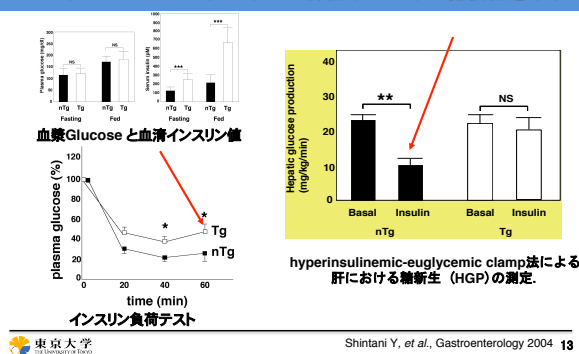
1. 非肝硬変C型慢性肝炎でも2型糖尿病が多い。
Hepatology 1999
2. 住民検診でもHCV抗体陽性と2型糖尿病の間には関連性がある。 Ann Intern Med 2000

C型肝炎ウイルスコア遺伝子

肝細胞癌, 脂肪肝, コア蛋白

Moriya K, et al., J Gen Virol 1997, Nat Med 1998

HCVトランスジェニックマウスは肝性インスリン抵抗性を示す



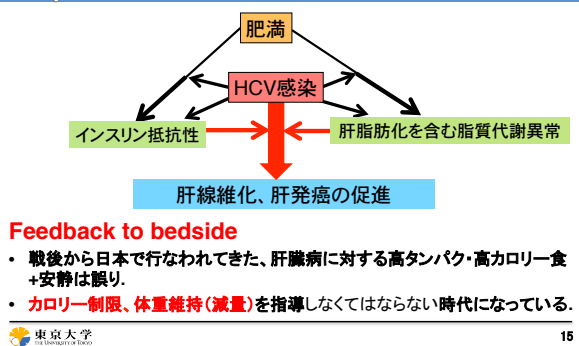
肝脂肪化とインスリン抵抗性はC型慢性肝炎における肝線維化進展の決定因子である

肝脂肪化
 ✓Adinolfi LE, et al.
 Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. Hepatology. 2001.
 ✓Castéra L, et al.
 Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. Gut 2003.

インスリン抵抗性
 ✓Hui JM, et al.
 Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. Gastroenterology 2003.
 ✓Hickman IJ, et al.
 Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. J Hepatol 2003

東京大学 14

Hepatitis C is a metabolic disease



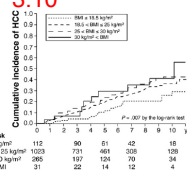
太っているC型肝炎の人は肝癌がしやすい

東京大学消化器内科

6.1年間にC型肝炎1431人中340人で肝癌が発生

BMI ≤ 18.5 (112人) で 1.00 とすると、
 18.5 < BMI < 25 (1023人) で **1.52**
 25 ≤ BMI < 30 (265人) で **1.86**
 30 < BMI (31人) だと **3.10**

(Ohki T, et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2008)



過体重、肥満と肝癌

Larsson SC, et al., Br Med J 2007

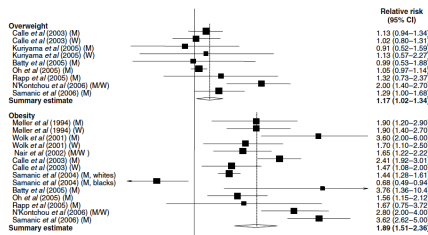
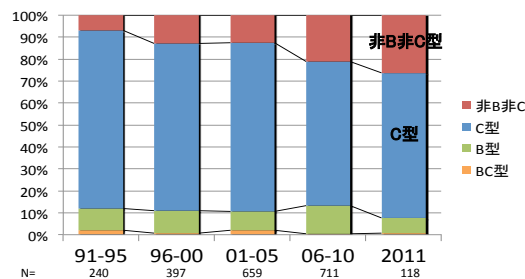


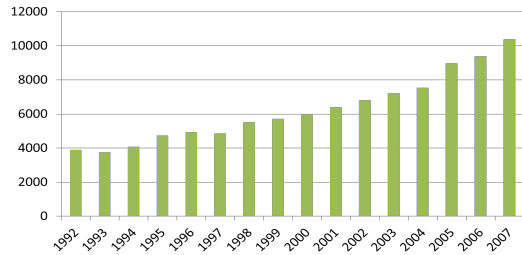
Figure 1 Relative risks of liver cancer associated with overweight and obesity. Relative risk estimates are for overweight and obese persons compared with normal weight persons. Tests for heterogeneity: overweight, $Q=16.83$, $P=0.03$; $I^2=52.5\%$; obesity, $Q=88.03$, $P<0.001$; $I^2=86.4\%$. M=meta; W=woman.

肝癌初発患者背景肝疾患の推移1991-2011

(東京大学消化器内科)



日本の非B非C肝癌患者数(推計値)



厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
C型肝炎を含む代謝関連肝がんの病態解明及び治療法の開発等に関する研究

C型肝炎、NASH、非ASH非NASH非B非C型肝炎疾患に関連する肝癌を「**代謝関連肝癌 (Metabolism-associated liver cancer, MALC)**」として、臨床と基礎の両面から解析を行ない、疾患の実態、病態を明らかにする。それを基に、高リスク群の設定、予防的治療法、新規肝癌治療法の開発へと結びつける。

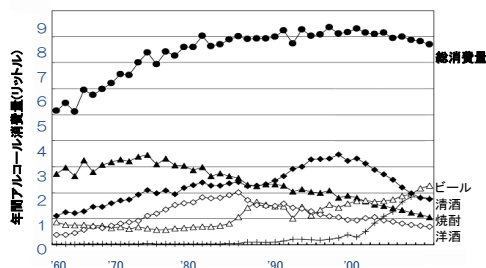
柱1: **C型肝炎** 肝発癌における代謝因子の重要性の解明と肝発癌抑制法の確立

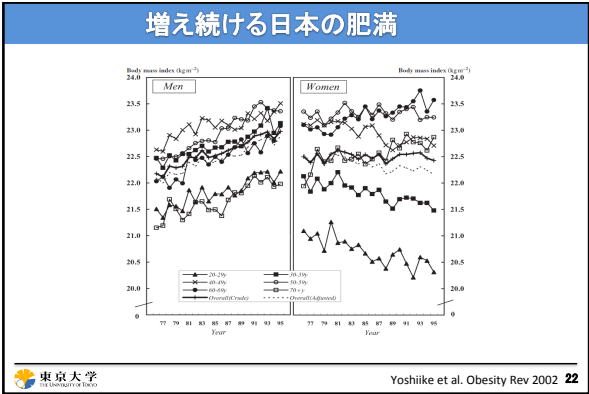
柱2: **NASH**の実態解明、病態解析と肝発癌抑制治療法の確立

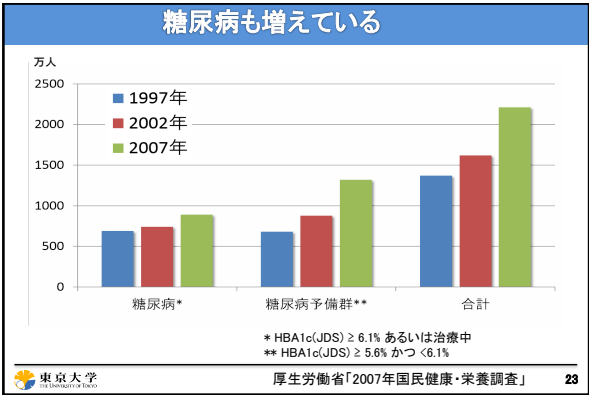
柱3: NASH、ASHの診断基準を満たさない「**非ASH非NASH非B非C型肝炎**」の実態解明、病態解析、高リスク群の設定による囲い込み

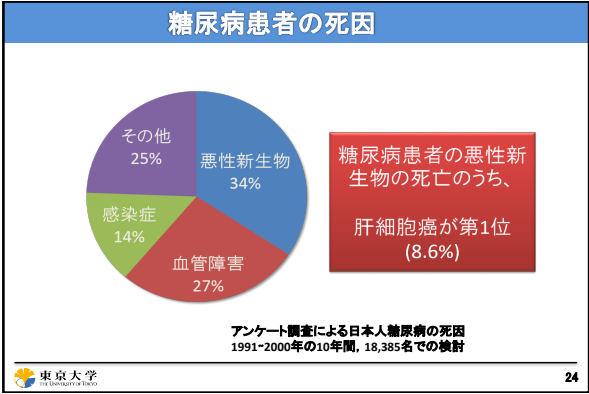
柱4: **糖尿病患者**に発生する肝癌の病態解明と高リスク群の設定

日本人のアルコール消費量









Non-B Non-C Liver Cancer, Etiology, Prognosis and Treatment

25

参加施設において1991年～2010年末までに診断された、HBs抗原陰性、HCV抗体陰性の初発肝細胞癌患者

- 基本項目
 - 年齢、性、診断年、臨床診断、予後、死因
- 併存疾患
 - 糖尿病、高血圧、高脂血症
 - 脂肪肝、アルコール摂取量、肝硬変
- 診断時データ
 - 腫瘍因子(腫瘍径、腫瘍数、脈管侵襲...)
 - 背景肝因子(ALB, TB, AST, ALT, PT, PLT...)
 - 前回治療法

26

N=33,782

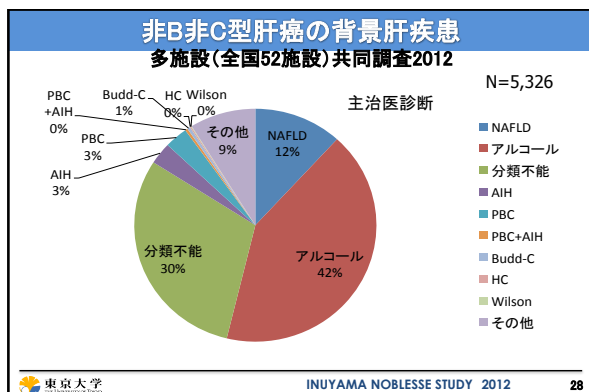
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%

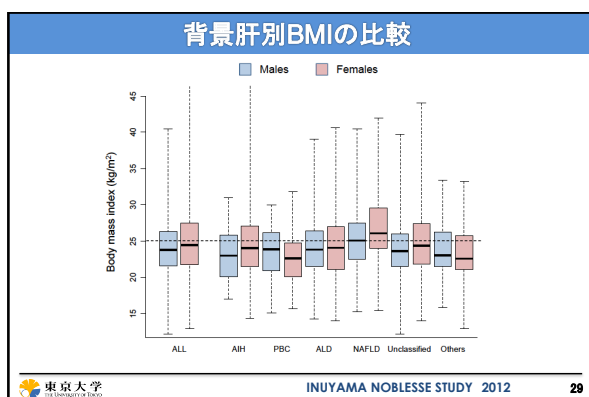
1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010

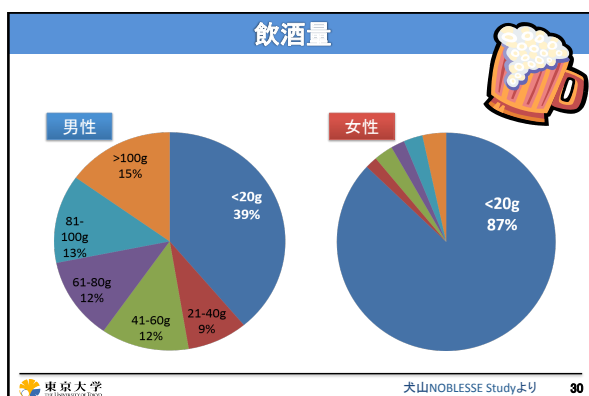
BC
HBV
HCV
NBNC

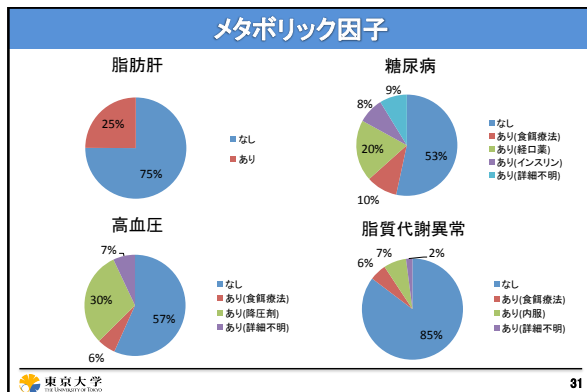
P<0.0001

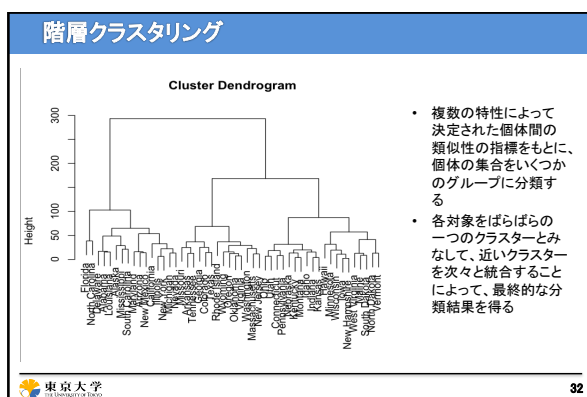
27

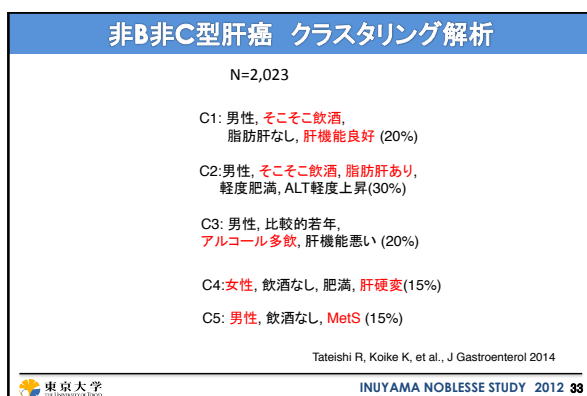


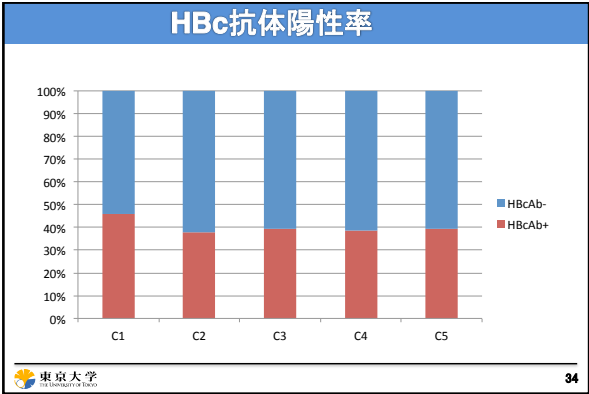


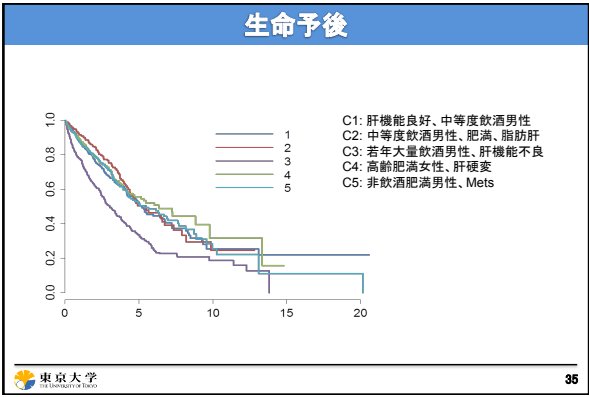


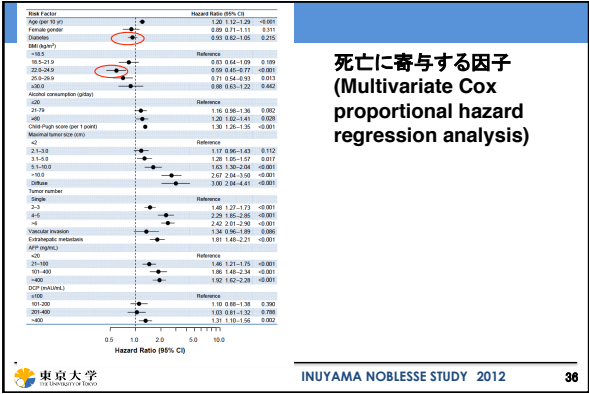


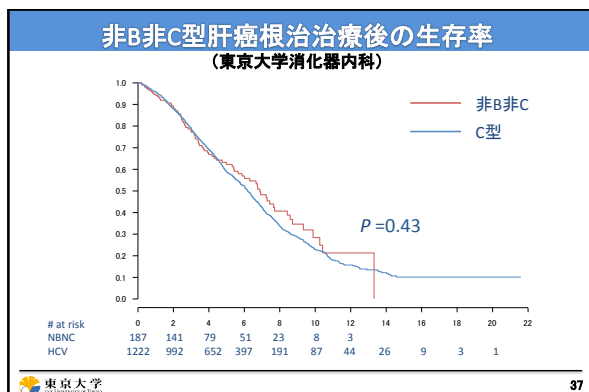








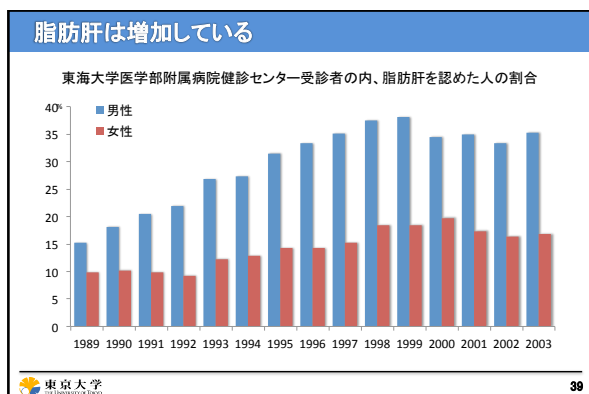




日本の非B非C型肝癌 多施設調査

- 「メタボ肝癌」だけとは限らない.
- アルコール多飲非B非C型肝癌は予後不良.
- C2: 男性・そこそこ飲酒・**脂肪肝**・**肥満**・肝酵素やや上昇→「**そこそこ飲むデブ=普通のおやじ**」が肝癌の危険にさらされている.
- C1: 男性・そこそこ飲酒・**脂肪肝なし**・肝機能良好 (497例)は特に問題.
- 更なる解析・高リスク群設定が急務.

東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



脂肪肝

過栄養性脂肪肝

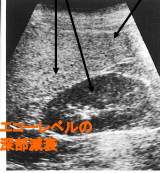
非アルコール性脂肪肝 (NAFLD)

肝腎コントラスト

白くなる

コラーゲルの増加





正常

脂肪肝



東京大学

40

CAP (Controlled Attenuation Parameter)

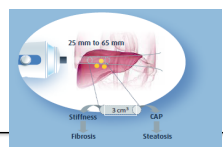
CAP

→ 超音波の減衰速度から肝脂肪量を推定

Fibroscan (FS)

→ せん断波の伝達速度から肝線維化を推定





東京大学

41

NASH(ナッシュ)

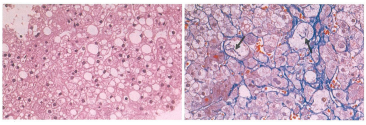
Non-alcoholic steatohepatitis

非アルコール性脂肪肝炎

アルコールを飲んでいない(アルコール1日20g以下とされる)にも関わらず、肝組織所見でアルコール性肝障害と同様な組織像を示す。

脂肪肝は、肝細胞内の「脂肪滴蓄積」であるが、そこに「炎症細胞浸潤」、「肝細胞の風船化 (ballooning)」, 「グリコーゲン核内沈着」、「線維化」、「Mallory body」等が加わったもの。

進行性の慢性肝疾患である。



東京大学

Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Mayo Clin Proc. 1980

42

14

日本のNASH関連HCCの実態1

Hashimoto E, et al., J Gastroenterol 2009

- 自験例: NASH with HCC 34例、NASH w/o HCC 348例の検討
- 高齢, AST低値, 肝炎低活動性, 肝線維化進行がHCC発生の危険因子
- 前向き調査では、日本のNASH患者における5年間のHCC発生率は7.6%、5年生存率は82.8%であった

東京大学

THE UNIVERSITY OF TOKYO

43

日本のNASH関連HCCの実態2

Yasui, Hashimoto, Koike, Okanoue, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011

- 国内15施設からの87人のNASH関連HCC(HCC診断時の非癌部組織がNASH)
- 平均72歳、62%が男性
- 肥満(BMI $\geq$ 25)は62%、DMIは59%、血清脂質異常症は28%、高血圧は55%に存在
- 非癌部肝組織所見: stage 1(10%), stage 2(17%), stage 3(21%), stage 4(肝硬変)(51%)
- 非癌部が肝硬変であるHCCは男性で有意に少なかった(男性39% vs. 女性70%)

東京大学

THE UNIVERSITY OF TOKYO

44

NASH発生機序

Two-hit theory ⇒ multiple parallel hits hypothesis

```

graph LR
    Obesity[肥満] --> FattyLiver[脂肪肝]
    FattyLiver --> NAFD[脂肪性肝炎]
    NAFD --> LiverCirrhosis[肝硬変]
    LiverCirrhosis --> LiverCancer[肝癌]
    
    subgraph 1st_hit [1st hit]
        Overeating[過食]
        LackExercise[運動不足]
        InsulinResistance[インスリン抵抗性]
        Adipocytokines[アディポカイン]
        GeneticSNP1[遺伝学的実質(SNP)]
    end
    
    subgraph 2nd_hit [2nd hit]
        DietaryFactors[食事因子]
        InsulinResistance2[インスリン抵抗性]
        Inflammation[炎症性サイトカイン]
        Endotoxins[エンドトキシン]
        AcidStress[酸化ストレス]
        GutBacteria[腸内細菌]
        GeneticSNP2[遺伝学的実質(SNP)]
        Adipocytokines2[アディポカイン]
    end
    
    Obesity --> 1st_hit
    Obesity --> 2nd_hit
    1st_hit --> FattyLiver
    2nd_hit --> FattyLiver
  
```

東京大学

THE UNIVERSITY OF TOKYO

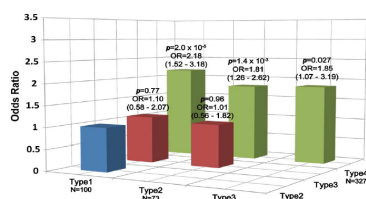
45

Genome-wide association study (GWAS)によるNAFLD感受性形質の探索

- NAFLD感受性遺伝子として**PNPLA3**遺伝子が同定され、種々の人種においても追試されてきている
- PNPLA3 (rs738409 [G])が肝内脂肪量と相関
- Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing Protein 3 (adiponutrin)
 - Romeo S, et al., Nat Genet 2008
 - Sookoian S, et al., J Lipid Res 2009
 - Hotta K, et al., BMC Med Genet 2010

PNPLA3遺伝子とNAFLD/NASH

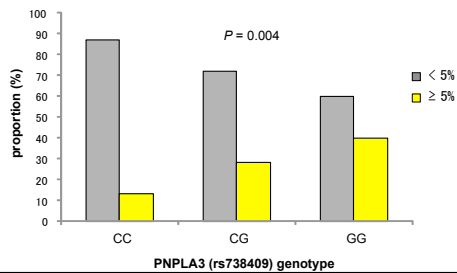
Kawaguchi, Hashimoto, Okanoue, et al., PLoS One 2012

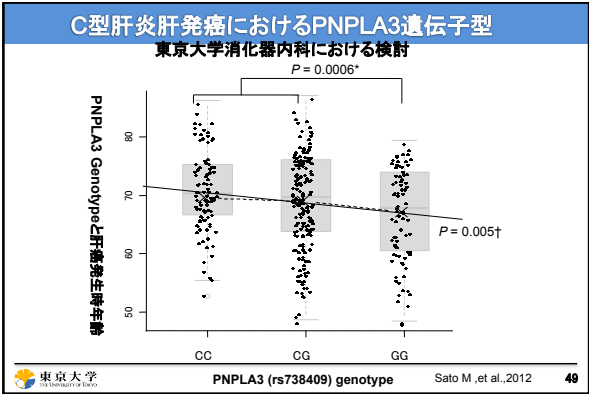


日本でも同様にPNPLA3はNAFLDと関連しているが、特にMetteoniのtype 4(進展したNASH)との関連性の強さが注目されている

C型肝炎肝発癌におけるPNPLA3遺伝子型

東京大学消化器内科における検討
steatosis





**従来のマウスNASHモデルでは、
ヒトでみられるすべての表現型を再現するのは困難である**

Table 1 Biochemical and pathological characteristics of animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis

Model	Obesity	Insulin resistance	Steatosis	Steatohepatitis	Fibrosis
SRBP-1a transgenic mice	No (decreased adiposity)	Yes	Yes	Yes	Yes
Ob/ob mice	Yes	Yes	Yes	No (does not develop spontaneously)	No (resistant to fibrosis)
Dh/dh mice	Yes	Yes	Yes	No (does not develop spontaneously)	No (does not develop spontaneously)
KK-A ^y mice	Yes	Yes	Yes	No (does not develop spontaneously)	No (does not develop spontaneously)
PTEN null mice	No	No	Yes	Yes	Yes
PPAR- α knockout mice	No	No	No (steatosis occurs in the starved state)	No	No
AOC null mice	No	No	Yes	Yes	No
MAT1A null mice	No	No	Yes	Yes	Yes
Methionine and choline deficiency	No (decreased weight and adiposity)	Hepatic insulin resistance	Yes	Yes (severe)	Yes
High fat	Yes	Yes	Yes	Yes (mild)	Yes
Cholesterol and cholate (atherogenic diet)	No (decreased weight)	Hepatic insulin resistance	Yes	Yes	Yes
Fructose	No	Yes	Yes	No/Yes	No

SRBP: Sterol regulatory element binding protein; PTEN: Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10; AOC: Acyl-coenzyme A oxidase; MAT1A: Methionine adenosyltransferase-1A; PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor.

東京大学
WJG May 21, 2012 | Volume 18 | Issue 19 | 0

