

シンポジウム 2-2

NASH と腸内フローラ

○中島 淳, 今城健人, 小川祐次, 米田正人
横浜市大附属病院消化器内科

飲酒習慣の無い脂肪肝は、従来病的意義がないとされてきたが、近年では慢性肝炎、肝硬変、ときには肝臓がんになることが明らかになってきた。我が国には飲酒習慣のない脂肪肝患者が推定1,500万人いるが、そのうち約2～3割が慢性肝炎へ進行するNASH (non-alcoholic steatohepatitis) であると考えられている。NASHは単純性脂肪肝(SS)患者に腸内細菌由来のエンドトキシンなどの種々の増悪因子が加わることで進行する。我々は肥満で栄養状態の良い脂肪肝患者において、肝臓が病的な量の腸内細菌毒素に暴露されているとは考え難いことから、むしろ脂肪肝患者では腸内細菌への反応性が亢進しているのではないかと仮説を立てた。まず、高脂肪食を負荷したマウスの脂肪肝では、普通食負荷の対照マウス肝臓では無反応である極微量の大腸菌由来LPSに過剰反応し、肝炎、肝硬変になることを明らかにした。この結果は脂肪肝ではLPSへの宿主側反応性が増加していることを示唆する。このメカニズム解明のために正常肝臓と脂肪肝における遺伝子発現の網羅的解析を行ったところ、自然免疫におけるLPS受容体の一つであるTLR4の共受容体であるCD14の発現がクッパー細胞(肝臓マクロファージ)で高くなっていることがわかった。CD14をノックダウンすると微量LPSへの過剰応答性が消失したことから、CD14の発現亢進がLPSへの過剰応答性を惹起していることが示唆された。さらに高度肥満を呈するレプチン欠損*ob/ob*マウスでは、著明な脂肪肝であるにもかかわらずCD14の発現はむしろ低下しており、微量LPSにも無反応であったことからレプチンがLPSへの反応亢進に何らかの役割を果たしていることが示唆された。野生型マウスにレプチンを注射したところ肝臓でSTAT3を介したCD14発現が短時間で誘導され、正常肝臓でも微量LPSへの反応性が亢進して肝障害が惹起された。ヒトでは通常レプチンは食欲抑制を行うホルモンであるが肥満者ではその抑制がきかなくなり、レプチン抵抗性という血清レプチン値が異常に高い状態になっていることが知られている。ヒト脂肪肝患者での検討でも血清レプチン値と肝臓でのCD14の発現は強い相関を認めた。以上の結果より肥満により増加してきたレプチンは肝臓でCD14の発現増加を通して細菌毒素への反応性を高めて慢性肝炎をおこしていると考えられる。すなわち肥満といった、いわば栄養状態が病的なまでに良好な状況下では、肝臓ではレプチンを介して腸内細菌に過剰応答してしまう結果、肝炎が起こっていると考えられ、腸内フローラの制御がNASHの治療に有用であることが示唆される。

Gut derived intestinal bacteria and the pathogenesis of NASH

○ Atsushi Nakajima, Kento Imajo, Yuji Ogawa, Masato Yoneda
Yokohama City University Hospital, Gastroenterology Division

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an important cause of chronic liver injury in many countries based on the increased in the obese. NAFLD ranges from benign simple steatosis to nonalcoholic steatohepatitis (NASH). NASH includes progressive fibrosis and hepatocellular carcinoma. However, the mechanisms involved in the development of NAFLD are not yet fully clarified and therapeutic options are limited. In recent years gut derived LPS is considered a potent inducer of liver inflammation in NASH. Considering that it is hard to believe the obese NAFLD liver is exposed with the massive gut derived bacteria, Thus, we hypothesized that responsivity against gut-derived bacterial endotoxin might be enhanced under simple steatosis compared with that of the healthy liver. We demonstrate that upregulation of CD14 (co-receptor of LPS) by leptin-mediated signaling is critical to hyperreactivity against endotoxin during NASH progression in mouse model using a microarray analysis. Upregulation of CD14 in Kupffer cells (hepatic macrophages) and hyperreactivity against low-dose LPS were observed in high-fat diet (HFD)-induced steatosis mice, but not chow-fed control mice. Hyperresponsivity against low-dose LPS led to accelerated NASH progression, including liver inflammation and fibrosis. Administering leptin in chow-fed mice caused increased hepatic expression of CD14 via STAT3 signaling, resulting in hyperreactivity against low-dose LPS without steatosis. In contrast, a marked decrease in hepatic CD14 expression was observed in leptin-deficient *ob/ob* mice, despite severe steatosis. Leptin is secreted from the adipose tissue and acts on inhibiting appetite, but high serum levels of leptin is observed in obese people due the refractory effect of leptin, so called leptin resistance in obese people. In humans, we observed significantly positive correlations between the serum leptin levels and hepatic CD14 expression levels. These results clearly indicate that the positive correlation between serum leptin levels and hepatic CD14 expression is closely linked to the progression to NASH. Our results indicate that obesity-induced leptin plays a crucial role in NASH progression via enhanced responsivity to endotoxin, and we propose a novel bacteria-mediated progression of this disease, and these results shed light on the novel therapeutic approaches for the treatment of NASH utilizing the manipulating the gut microbiota.