

トピックス

非アルコール性脂肪肝炎に対するビタミン E の効果について

The effects of vitamin E on non-alcoholic steatohepatitis

近年, 先進国を中心に肥満者が増加している¹⁾. 肥満は, 糖尿病や心血管系疾患などの深刻な疾患の発症リスクを高める危険因子としてよく知られている²⁾³⁾. 加えて, 肥満は脂肪肝を引き起こす主な原因としてもよく認知されている⁴⁾. 脂肪肝は肝臓に脂肪がたまった状態のことを指し, 過度のアルコール摂取が原因で発症するアルコール性脂肪肝と過度のアルコール摂取を伴わない非アルコール性脂肪肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) に分類される. NAFLD は肥満が主な危険因子として存在し, 肥満者の増加に伴って NAFLD の罹患率が上昇している. NAFLD は炎症を伴う非アルコール性脂肪肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis; NASH) と炎症を伴わない非アルコール性脂肪肝 (Non-alcoholic fatty liver; NAFL) に分けられる⁵⁾. これまで脂肪肝は疾患を惹起しないと考えられていたが, 近年 NAFLD の中でも NASH において肝臓の炎症・線維化, 肝硬変を介して肝臓ガンに進行することが明らかとなった. そのため, 現在では NASH の予防や治療に世界中で注目が集まっている⁶⁾.

NASH の原因は未だに不明であるが, two hit theory

と multiple parallel hit theory に基づいて主に研究が行われている. two hit theory は過栄養, 肥満, 糖尿病などにより引き起こされる肝臓の脂肪化を first hit として, そこにさらなる刺激 (second hit) が加わることで NASH を発症するという仮説である. second hit として, 酸化ストレス, アディポサイトカインの減少, インスリン抵抗性の向上, 小胞体ストレス, 腸内細菌叢, 鉄などがある⁷⁾. 一方で, multiple parallel hit theory は 2010 年に Tilg らによってはじめて提唱された. 彼らは様々な組織, 特に腸と脂肪組織からの炎症メディエーター (腸: フルクトース, 遊離脂肪酸など, 脂肪組織: 腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor; TNF)- α , レプチンなど) が血流に乗って肝臓に到達し, 炎症を引き起こし NASH の発症を惹起することを報告した⁸⁾.

そこで, 本稿では主に NASH の予防や治療に対するビタミン E の効果に関する最近の論文を紹介する.

スペイン, バスク大学の Pesa ら⁹⁾は, *N-methyltransferase (Pemt)* 欠損マウスに高脂肪食を与えた NASH モデルマウスに対する α -トコフェロール (0.5g/kg 飼料) の効果について報告している. 彼らは α -トコフェロール

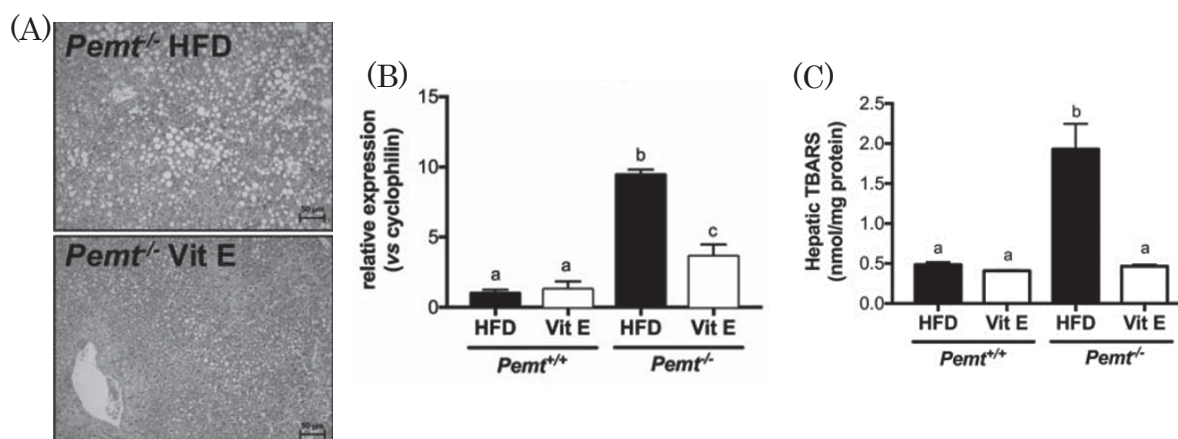


Fig.1 NASH モデルマウスに対する α -トコフェロール投与は肝臓での脂肪蓄積を改善する⁹⁾. 肝臓の Hematoxylin-Eosin (HE) 染色 (A). 肝臓中の TNF- α の mRNA 発現の変化 (B). 肝臓における過酸化脂質量の変化 (C). HFD: High-fat diet, Vit E: HFD + Vitamin E.

の投与がNASHの予防に有効であるとし、そのメカニズムとして肝臓での酸化ストレスの抑制を介した小胞体ストレスおよび炎症の抑制と脂質代謝の正常化を

げている。

また、神奈川工科大学の清瀬ら¹⁰⁾は、SD-IGSラットにTNF- α とD-galactosamine (GalN)を処置しNASH

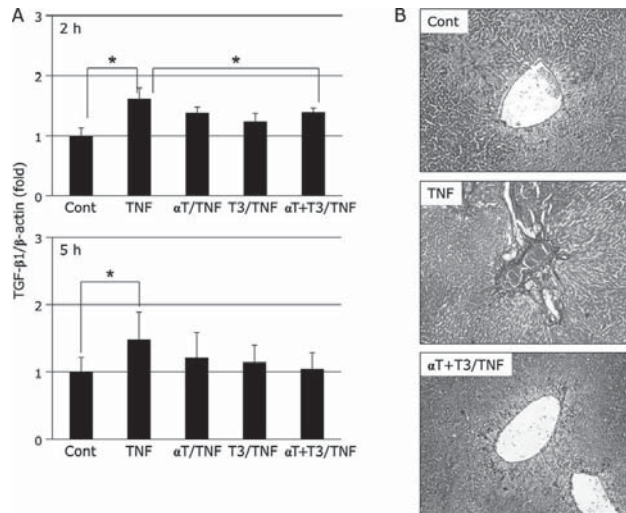


Fig.2 ビタミンE同族体はNASHモデルマウスにおける肝臓の線維化を軽減した¹⁰⁾。肝臓におけるTGF- β の発現変動(A)とAZAN染色による線維化の確認(B)。Cont: Control群, TNF: TNF- α /GalN投与群, α T/TNF: TNFに α -トコフェロール投与群, T3/TNF: TNFに α -トコトリエノール投与群, α T+T3/TNF: TNFに α -トコフェロールおよびトコトリエノール投与群。

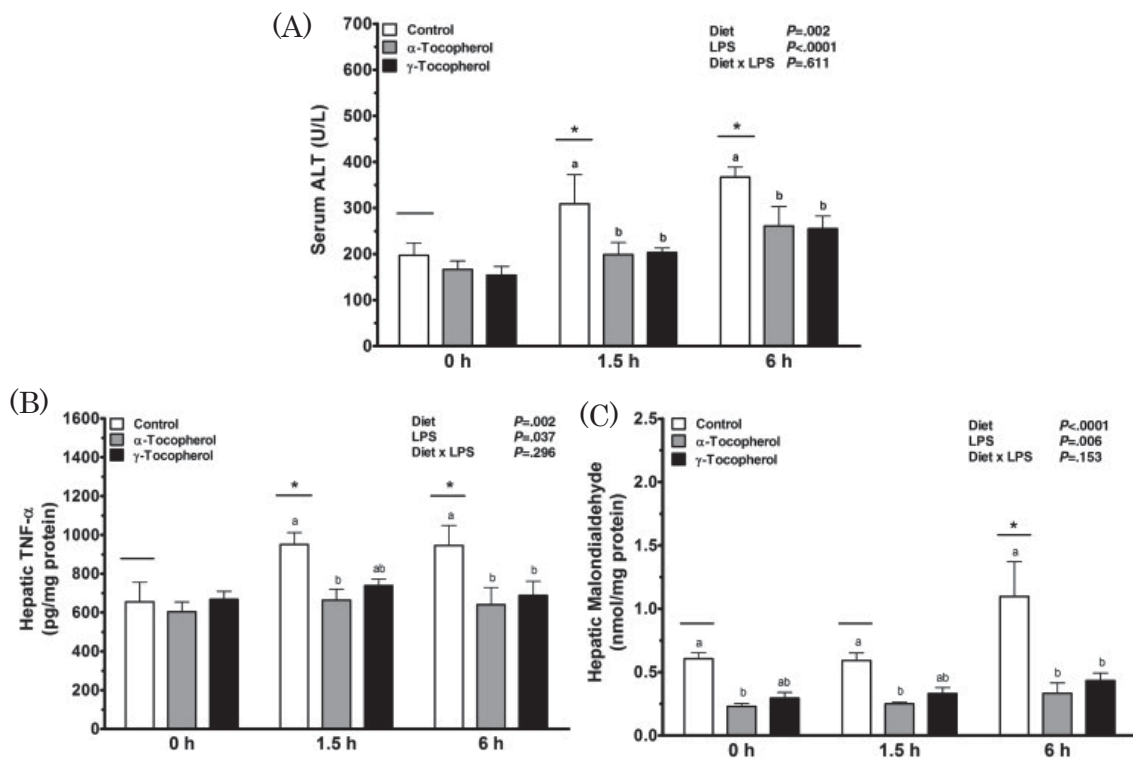


Fig.3 ビタミンE同族体は酸化ストレスの軽減を介して、肝臓の損傷を予防する⁴⁾。血清ALTの変動(A)、肝臓中のTNF- α 発現の変化(B)、肝臓中の酸化ストレスの変動(C)。Control: ob/obマウスにLPS投与群, α -Tocopherol: Controlに α -トコフェロール投与群, γ -Tocopherol: Controlに γ -トコフェロール投与群。

モデルラットを作成し、それらに対する α -トコフェロールおよびトコトリエノールの効果を報告している。この報告では、ビタミン E 同族体は NASH での脂肪蓄積と肝臓の線維化を予防する可能性が示唆されている。

さらに α -トコフェロールだけでなく他のトコフェロール類の効果に関する報告も存在する。例えば、コネチカット大学の Bruno ら⁴⁾の研究グループは、ob/ob マウスに lipopolysaccharide (LPS) を腹腔注射することで作成した NASH モデルマウスに対する α -および γ -トコフェロールの効果を報告している。この報告では、両ビタミン E 同族体はともに肝損傷のマーカーである血清 alanine aminotransferase (ALT) の LPS 刺激による上昇を予防した。このメカニズムとして著者らは、トコフェロールの抗酸化作用による肝臓での酸化ストレスの軽減および炎症の予防をあげている。しかし、これらのトコフェロールの作用はあくまでも NASH 発症における Second hit に対する予防効果であり、トコフェロールは肝臓重量などには影響を与えなかった。

このように、肥満者数の増加に伴って肝臓の疾患に対するトコフェロール類の効果に関する報告も増えている。それらの効果に関しては相反する報告もある。この原因としては、モデル動物および疾患の進行具合の違い、投与量などが考えられるため、実験条件には注意が必要であろう。また、トコフェロール類の報告数に比べ、いまだトコトリエノール類の効果に関する報告は少ない。しかし、トコトリエノール類はトコフェロールにない独自の作用が近年報告されているため（以前に本トピックスでも報告した¹¹⁾¹²⁾）、トコフェロール類より強力に肝臓を保護できるかもしれない。以上のことから、今後もビタミン E の肝疾患に対する作用に関してさらなる知見の積み重ねが求められている。

(2019.12.11 受付)

Key Words: Vitamin E, Non-alcoholic steatohepatitis

Molecular Cell Biology Laboratory, Department of Functional Control Systems, Graduate school of Engineering and Science, Shibaura Institute of Technology, 307 Fukasaku, Minuma-ku, Saitama-shi, Saitama, 337-8570, Japan

Yugo Kato, Koji Fukui

芝浦工業大学大学院理工学研究科機能制御システム専攻分子細胞生物学研究室

加藤 優吾, 福井 浩二

文 献

- 1) NCD Risk Factor Collaboration (2016) Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19-2 million participants. *Lancet* **387**, 1377-1396
- 2) Koskinen J, Magnussen CG, Sinako A, Woo J, Urbina E, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Prineas R, Sabin MA, Burns T, Berenson G, Bazzano L, Venn A, Viikari JSA, Hutri-Kähönen N, Raitakari O, Dwyer T, Juonala M (2017) Childhood age and associations between childhood metabolic syndrome and adult risk for metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and carotid intima media thickness: The international childhood cardiovascular cohort consortium. *J Am Heart Assoc* **6**: pii: e005632, doi: 10.1161/JAHA.117.005632
- 3) Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH; American heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (2006) Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation* **113**, 898-918
- 4) Chung MY, Yeung SF, Park HJ, Volek JS, Bruno RS (2010) Dietary α - and γ -tocopherol supplementation attenuates lipopolysaccharide-induced oxidative stress and inflammatory-related responses in an obese mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *J Nutr Biochem* **12**, 1200-1206
- 5) Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E (2019) The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med* **2**, pii: e9302. doi: 10.15252/emmm.201809302.
- 6) Yoshio S, Masashi Y (2018) Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol* **3**, 362-376
- 7) Hashimoto E, Tokushige K (2012) Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic? *Hepatol Res* **1**, 1-14
- 8) Tilg H, Moschen AR (2010) Evolution of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* **5**, 1836-1846
- 9) Presa N, Clugston RD, Lingrell S, Kelly SE, Merrill AH Jr, Jana S, Kassiri Z, Gomez-Munoz A, Vance DE, Jacobs RL, van der Veen JN (2019) Vitamin E alleviates non-alcoholic fatty liver disease in phosphatidylethanolamine N-methyltransferase deficient mice. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* **1**, 14-25
- 10) Yachi R, Muto C, Ohtaka N, Aoki Y, Koike T, Igarashi O, Kiyose C (2013) Effects of tocotrienol on tumor necrosis factor- α /d-galactosamine-induced steatohepatitis in rats. *J Clin Biochem Nutr* **2**, 146-153
- 11) 福井浩二 (2013) トコトリエノールの神経保護作用. ビタミン **87**, 113-115
- 12) 福井浩二 (2018) トコトリエノールに抗肥満作用はあるのか?. ビタミン **92**, 21-23