

5 NASHとインスリン抵抗性

羽入 修

新潟大学大学院医歯学総合研究科
血液内分泌代謝内科学講座

Relationship between NASH and Insulin Resistance

Osamu HANYU

Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

要 旨

近年日本においては、肥満者や非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）罹患者が増加している。NAFLDの一部は非アルコール性脂肪肝炎（NASH）を経て肝硬変や肝癌を発症する可能性が報告されている。肥満に伴い発生するインスリン抵抗性とNASHは、原因及び結果として、双方向に密接に関わる事が報告されている。

インスリン抵抗性は「インスリンが作用する臓器においてインスリン感受性が低下し、インスリン作用が十分に発揮できない状態」と定義され、原因として、運動不足による糖消費低下や筋量減少、加齢、ストレス、血糖上昇に伴う糖毒性、脂質異常症に伴う脂肪毒性などの環境因子や、各種遺伝的要因に加え、内臓脂肪蓄積によるアディポカインの分泌異常が挙げられている。インスリン抵抗性の評価には、一般的にHOMA-IR（Homeostasis model assessment for insulin resistance）が用いられるが、近年、インスリン抵抗性を反映するバイオマーカーとして、静注前血清リポ蛋白リパーゼ量（Preheparin serum lipoprotein lipase mass；Pr-LPL）や、高感度CRP（hs-CRP）等が提案されている。

インスリン抵抗性には、血糖上昇のみならず、高血圧、脂質異常症などを合併することが多く、動脈硬化症のハイリスク群とされるが、近年インスリン抵抗性の表現型の一つとしてNASHが発生する機序が想定されている。すなわち過栄養による肝臓へのTGの過剰蓄積が1st hit（NAFLD）であり、そこに内臓脂肪由来の過剰な遊離脂肪酸とアディポカインの分泌異常が2nd hitとして肝障害を来し、NASHに至るとされる。一方、NAFLD、NASH、肝硬変と進行するに伴い、肝臓におけるインスリン受容体の減少やヘパトカインの分泌異常、炎症性サイトカイン誘導、肝細胞数減少等によりインスリン抵抗性は更に高度となる。このようにインスリン抵抗性とNASHをはじめとする肝疾患が、互いに悪循環を形成する。

近年、肝臓はヘパトカインや自律神経系を介し、全身の糖エネルギー代謝の調節に重要な役割を担っていることが明らかとなってきている。メタボリック症候群、インスリン抵抗性、NAFLDの状態を早期に発見し介入することで、動脈硬化性疾患の予防のみならず、NASH、さらには肝硬変、肝臓癌の抑制につながると考えられる。

キーワード：非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、インスリン抵抗性、アディポカイン、ヘパトカイン

Reprint requests to: Osamu HANYU
Department of Hematology Endocrinology
and Metabolism Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori Chuo-ku,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
血液内分泌代謝内科学講座 羽入 修

緒 言

近年、日本においてライフスタイルの変化、特に高脂肪食と運動不足により、肥満者や非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 罹患者が増加しており、後者は1000万人前後に達していると推定されている。NAFLDの20-25%は非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に進行し、2-3%は肝硬変、更には肝癌を発症すると報告されている¹⁾。一方、我が国の糖尿病患者の死因では、肝硬変が4.7%、肝癌が8.6%を占めると報告されている²⁾。この死因統計には、ウイルス性や飲酒による肝疾患も含まれると考えられるが、いずれにしても糖尿病患者の予後に肝疾患が大きく関わる事が推測される。近年、NASHは肥満に伴い発生するインスリン抵抗性と、原因及び結果として、双方向に密接に関わる事が報告されているので概説する。

インスリン抵抗性の概要

インスリン抵抗性は、「インスリンが作用する臓器においてインスリン感受性が低下し、インスリン作用が十分に発揮できない状態」と定義される。その成因には、運動不足による糖消費低下や筋量減少、加齢、ストレス、血糖上昇に伴う糖毒性、脂質異常症に伴う脂肪毒性などの環境因子や、インスリン受容体、インスリン受容体基質 (IRS) グリコーゲン合成酵素、レプチン、レプチン受容体、POMC、 $\beta 3$ アドレナリン受容体、PPAR γ 等の遺伝子多型などの遺伝的要因に加え、現在では内臓脂肪の蓄積によるアディポカインの分泌異常が主要因と考えられている。インスリン感受性を増加させる善玉アディポカインである Adiponectin は、肝臓の AMPK を活性化させることによるインスリン感受性の亢進、動脈硬化抑制、抗炎症、心筋肥大抑制など多彩な作用を持つ。Adiponectin の血中濃度は内臓脂肪量に逆相関し、内臓脂肪増加時は分泌が低下するため、肥満によるインスリン抵抗性、糖尿病、心血管疾患の発症機序の基盤とされている。一方悪玉アディポカインである TNF- α や IL-6 等の炎症性サイトカイン

は内臓脂肪増加とともに分泌が増加し、インスリン受容体以降の細胞内情報伝達経路を抑制する事によりインスリン抵抗性を惹起するとされる。

インスリン抵抗性の評価は、一般的には HOMA-IR (Homeostasis model assessment for insulin resistance) が用いられる。空腹時血糖値 (mg/dL) \times 空腹時インスリン濃度 (μ U/mL) /405 で求められ、2.5 以上はインスリン抵抗性ありとされる。HOMA-IR は一回の採血で測定可能であり、簡便なことから頻用されているが、一晩絶食後の空腹時採血が必要、インスリン注射使用患者では適用不可、空腹時血糖上昇例では正確なインスリン抵抗性を反映しない等の点に注意する必要がある。近年、インスリン抵抗性を反映する血中バイオマーカーが多数報告されている。我々は静注前血清リポ蛋白リパーゼ量 (Preheparin serum lipoprotein lipase mass ; Pr-LPL) は、HOMA-IR が適用できない空腹時血糖が上昇している症例、インスリン治療中の症例、食前後の変化や日内変動がないため随時採血の症例においても適用可能なインスリン抵抗性指標であることを報告している³⁾⁴⁾。また高感度 CRP (hs-CRP) は、耐糖能正常者を対象とした検討で、喫煙者、非喫煙者いずれにおいてもインスリン抵抗性を反映した⁵⁾。より正確にインスリン抵抗性を評価する方法としては、Glucose/Insulin clamp 法、Steady State Plasma Glucose (SSPG) 法、Tracer 法、Insulin tolerance test (ITT)、Minimal model 解析法 (IVGTT, Intravenous Glucose Tolerance Test) 等がある。

インスリン抵抗性の表現型としての NASH

インスリン抵抗性には、血糖上昇のみならず、高血圧、脂質異常症などを合併することが多く、動脈硬化症のハイリスク群とされるが、近年インスリン抵抗性の表現型の一つとして NASH が発生する機序が想定されている⁶⁾。

まずインスリン抵抗性により血圧が上昇する機序として、以下の病態が想定されている。すなわち、インスリン受容体は、肝臓、骨格筋、脂肪組織

に加え、腎、血管内皮などにも存在するが、骨格筋や脂肪のインスリン抵抗性が亢進すると、膵臓からインスリンが代償性に過剰分泌され高インスリン血症となる。骨格筋、脂肪、血管内皮などはインスリン抵抗性が強いいため、インスリンが十分に作用しなくなり、糖処理能の低下、内皮依存性弛緩反応の低下による血圧上昇がおこる。一方、インスリン感受性が比較的保たれる腎臓や血管平滑筋では、高インスリン血症によりインスリン作用が増強した状態となり、尿細管でのNa再吸収亢進や血管平滑筋の増殖によって血圧上昇がおこる。このように、各臓器間でインスリン感受性が不均一であるために、メタボリック症候群の病態が生ずるものと考えられている。

またインスリン抵抗性には高TG血症や低HDL血症等の脂質異常も伴う。脂肪組織には、ホルモン感受性リパーゼ(HSL)が存在し、インスリン濃度の低い飢餓状態では脂肪組織のTGの分解を高めて遊離脂肪酸を放出させるが、インスリン抵抗性の状態でもインスリンの作用不足により脂肪分解が亢進して遊離脂肪酸が過剰に血中に放出される。こうして血中に放出された遊離脂肪酸は、肝臓へ流入し、TG合成の原料として使われて高TG血症をきたす。またTGを分解するLPLは、その活性化にインスリンが重要な役割を果たしているため、インスリン抵抗性があるとTGの分解も低下し、さらに血中TG濃度が上昇する。HDL-Cが低下する機序としては、HDL産生の低下が重要で、インスリン抵抗性によりLPL活性が低下すると、リポ蛋白の水解によるHDL産生が減少すると考えられる。この他にもインスリン抵抗性により、non HDL-C、レムナント様リポ蛋白コレステロール(RLP-C, RemL-C), Lp(a), 酸化LDL, 糖化LDL, small dense LDL (sdLDL), ApoB48等が増加することが知られている。

一方、インスリン抵抗性がNASHの原因となることが明らかとなってきている。メタボリック症候群の患者では、過栄養を背景として、過剰摂取された脂肪のみならず、蛋白質、糖質が、肝臓でのde novo脂肪酸合成を経て、TGが肝臓に過剰蓄積しNALFDを形成する(1st hit)。さらに

その一部の症例が酸化ストレス、エンドトキシン、遺伝素因等、何らかの機序が加わり(2nd hit)、NASHに至ると考えられている。インスリン抵抗性では、内臓脂肪由来の過剰な遊離脂肪酸とアディポカインの分泌異常がNASHの2nd hitとなることが報告されている。まず遊離脂肪酸に関し、インスリン抵抗性の状態では、脂肪組織のHSL活性が亢進し、脂肪組織のTGの分解を高めて遊離脂肪酸を放出させ、肝臓へ流入する。過剰な遊離脂肪酸は、界面活性剤効果による細胞膜破壊、 Na^+/K^+ ATPase 阻害、解糖系の阻害、ミトコンドリアにおける β 酸化の脱カップリング、ミトコンドリア機能障害、Protein kinase C活性化、細胞内 Ca^{++} ホメオスタシスの障害、PPAR- α の持続活性化、核内受容体の非特異的活性化(例、THR, SSHR, Fos/Jun)、酸化脂肪由来のアルデヒド類のDNA障害、細胞傷害性を持つfatty acid ethyl estersの生成、MAP kinase活性化等、多彩な機序で肝細胞の障害に寄与する¹⁾。一方アディポカインの関与としては、 $\text{TNF}\alpha$ の増加がミトコンドリアでのチトクロームCの放出や活性酸素産生を亢進させ、Adiponectinの減少が炎症亢進、肝線維化、肝脂肪蓄積亢進、腫瘍形成促進、エンドトキシンによる肝障害の増強を来し、またレプチンの増加(レプチン抵抗性)が、肝星細胞の活性化や繊維化の進展を来すと考えられている。

NASHによるインスリン抵抗性

インスリン抵抗性でNASHを生ずるのみならず、NASHがインスリン抵抗性を来し互いに悪循環を形成する。まずNAFLDにおいては、肝臓における脂肪沈着、遊離脂肪酸の増加、脂肪毒性により、肝細胞におけるインスリン受容体の減少、インスリン受容体基質(IRS-2)の減少を生じ、インスリン抵抗性を来す。近年Fetuin A, Seleno-protein P (SeP), Angiopoietin-related growth factor (AGF)等の肝臓由来分泌蛋白へパトカインが注目されている。NAFLDにおいては、へパトカインの分泌異常が生じ、インスリン抵抗性の一因となるとされている。NASHに至った場合は、

脂肪肝炎, 炎症性サイトカイン誘導, 酸化ストレスの増加が加わり, さらに肝硬変に至った場合は肝細胞数減少, 機能低下, 線維化によりブドウ糖取り込みやグリコーゲン合成の低下も加わりさらにインスリン抵抗性は高度となる。

結 語

肝臓は, 摂食時は取り入れたブドウ糖からグリコーゲンの合成蓄積を行い, また絶食時はグリコーゲン分解や糖新生によりブドウ糖を放出することにより, 糖代謝に重要な役割を担っていることが知られていた。しかし近年, 肝臓は, 前述のヘパトカインや自律神経系を介したシグナル (Metabolic Information Highway) により, 全身の糖エネルギー代謝の調節に重要な役割を担っていることが明らかとなってきている。メタボリック症候群, インスリン抵抗性, NAFLD の状態を早期に発見し, 介入することで, 動脈硬化性疾患の予防のみならず, NASH, さらには肝硬変, 肝臓癌の抑制につながることを期待される。

文 献

- 1) Neuschwander - Tetri BA and Caldwell SH: Non-alcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 37: 1202 - 1219, 2003.
- 2) 堀田 饒, 中村二郎, 岩本安彦, 大野良之, 春日雅人, 吉川隆一, 豊田隆謙: アンケート調査による日本人糖尿病の死因 1991 ~ 2000 年の 10 年間, 18,385 名での検討.
- 3) Hanyu O, Miida T, Obayashi K, Ikarashi T, Soda S, Kaneko S, Hirayama S, Suzuki K, Nakamura Y, Yamatani K and Aizawa Y: Lipoprotein lipase (LPL) mass in preheparin serum reflects insulin sensitivity. *Atherosclerosis* 174: 385 - 390, 2004.
- 4) Hanyu O, Miida T, Kosuge K, Ito T, Soda S, Hirayama S, Wardaningsih E, Fueki Y, Obayashi K and Aizawa Y: Preheparin lipoprotein lipase mass is a practical marker of insulin resistance in ambulatory type 2 diabetic patients treated with oral hypoglycemic agents. *Clin Chim Acta* 384: 118 - 123, 2007.
- 5) Hanyu O, Yoshida J, Abe E, Hirayama S, Miyake K, Aizawa Y and Miida T: High - sensitivity CRP reflects insulin resistance in smokers. *J Atheroscler Thromb* 16: 560 - 567, 2009.
- 6) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR and Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24: 683 - 689, 2001.