

メタボリックシンドロームを基盤とした動脈硬化と NASH

伊倉 義弘¹ 成子 隆彦² 仲川 将志¹ 有元 純子¹ 北林千津子¹ 白井 伸幸³
江原 省一³ 藤井 英樹⁴ 葭山 稔³ 河田 則文⁴ 上田真喜子¹

要 旨：メタボリックシンドロームにおける最重要病態は動脈硬化性疾患であり、動脈硬化性プラークの進展・不安定化には、好中球等に由来する酸化ストレスで生じた酸化 LDL が深く関与する。また近年、高血糖や脂質異常症、肥満 / 内臓脂肪増加に関連して、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) が増加してきており、その発症にも酸化ストレスは重要な役割を果たしている。動脈硬化と NASH の病理メカニズムの類似 / 共通性が示唆される。 (J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 75–80)

Key words: metabolic syndrome, oxidative stress, atherosclerosis, nonalcoholic steatohepatitis

はじめに

メタボリックシンドロームは、生活習慣病である高血圧、高血糖、脂質異常症、肥満 / 内臓脂肪蓄積症を統合した疾患単位として提唱され、現在、その患者数の増加は非常に大きな医療問題となってきた。メタボリックシンドロームにおいて患者の生命予後を決定づける最も重要な病態は、動脈硬化症と、これに関連した循環障害による(主に虚血性の)臓器傷害である。例えば冠動脈硬化症にもとづく冠動脈内腔の血栓性閉塞は、心筋梗塞を引き起こし、頸動脈の動脈硬化性病巣で形成された遊離血栓等の栓子は、脳動脈を閉塞して脳梗塞発症の原因となる。一方、動脈硬化症以外にも、メタボリックシンドロームに関連した病態は全身諸臓器に存在し、これらについても非常に数多くの研究が進められている。非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)はその代表であり、現在、NASHは肝臓におけるメタボリックシンドロームの表現型であると広く理解されている。

本稿では、動脈硬化症と NASH という、一見、別臓器 / 別組織に生じる全く別種の疾患でありながら、メタボリッ

クシンドロームという共通の病理基盤をもつ 2 疾患に対し、「酸化ストレス」の観点から解析を進め、その結果として見出し得た両疾患の類似性・共通性について論じる。

動脈硬化性プラークの進展・不安定化

加齢やシェア・ストレス、そして脂質異常症をはじめとするメタボリックシンドロームの諸要因がもととなって、動脈壁には限局性の内膜肥厚、すなわち動脈硬化性プラークが形成される。ヒト冠動脈に形成されたプラークは時に不安定化し、その破裂・びらん・血栓形成は、急性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈突然死などの急性冠症候群の発症に、直接的に関与することが明らかにされている^{1,2)}。

プラークの進展・不安定化には、内皮細胞の傷害と機能障害が密接に関連していると考えられている。その要因の 1 つとして、細胞老化による内皮機能低下があげられる。染色体末端のテロメア(TTAGGG の繰返し配列)は、細胞分裂のたびごとに短縮していくため、細胞老化の指標として用いられる。実際、我々は内皮細胞のテロメア長が加齢とともに短縮することを示し、さらに冠動脈病変部位ではテロメア短縮が促進していることを明らかにした(Table 1)³⁾。

上述のような異常な内皮細胞の老化と内皮機能障害を

¹大阪市立大学大学院医学研究科病理病態学

²大阪市立総合医療センター循環器内科

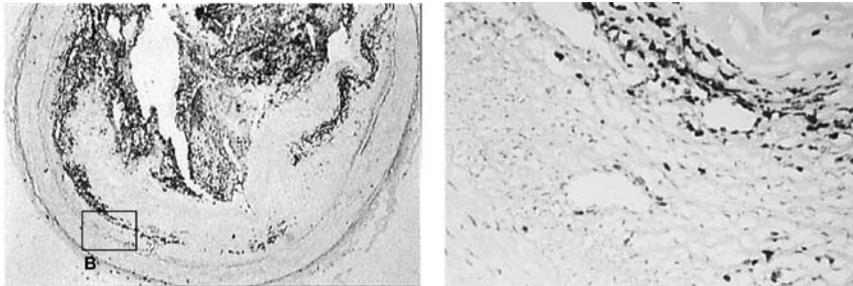
³大阪市立大学大学院医学研究科循環器病態内科学

⁴大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学

2009 年 11 月 27 日受理

Table 1 Difference in mean telomere lengths (measured as telomere / centromere ratio; T / C ratio) of coronary endothelial cells in patients with and without coronary atherosclerosis

	Patients without coronary atherosclerosis	Patients with coronary atherosclerosis	P-value [†]
No. of patients	13	11	—
Age (yr)*	62 ± 9	65 ± 11	NS
T / C ratio*	0.92 ± 0.17	0.46 ± 0.14	< 0.0001

*Data shown as mean ± SD, [†]Student's *t*-test.**Figure 1**

A: Neutrophil accumulation in a ruptured plaque of a coronary artery. A rectangle highlights a portion shown in Fig. 1B (Immunostaining for neutrophil marker, CD66b).

B: The accumulated neutrophils are positive for MPO (Immunostaining for MPO).

A | B

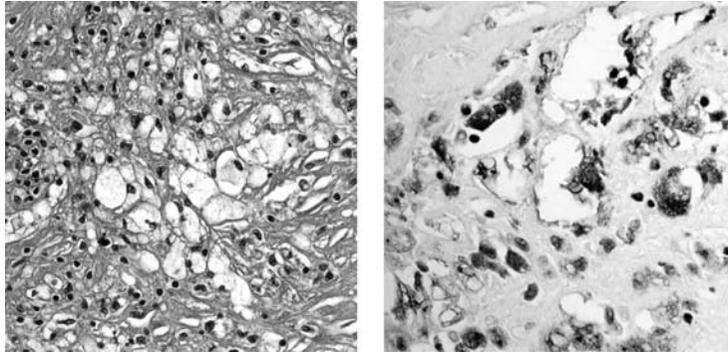
もたらす因子として、プラーク内の炎症反応と酸化ストレスはきわめて重要な役割を果たすと理解されている。プラーク炎症による内皮細胞の傷害は、細胞老化・機能障害を促進し、浸潤炎症細胞に由来する酸化ストレスの亢進(後述)と相俟って、プラークの脆弱性・不安定性を増強する。プラーク破裂やプラークびらんによって代表される不安定プラークにおいて、マクロファージやTリンパ球などの慢性炎症性細胞の集積が見られることは、今日までに広く認識されている²⁾。加えて我々は、急性炎症性細胞である好中球の浸潤が高度に認められることをはじめて明らかにしている⁴⁾(Fig. 1A)。好中球は、非常に強力な酸化酵素であるミエロペルオキシダーゼ(MPO)を含有しており(Fig. 1B)、その浸潤部位では局所的な酸化ストレスの亢進をもたらされると考えられる。

全身あるいは局所的な酸化ストレスの増大は、DNAの損傷や脂質の過酸化を介して細胞・組織の傷害をさらに促進させる。血中の低比重リポ蛋白(low-density lipoprotein: LDL)の酸化変性により生じた酸化LDLは、酸化ストレス関連の血液バイオマーカーとして有用であるだけでなく、それ自身が血管内皮細胞の細胞老化/テロ

メア短縮を促進し、マクロファージの動脈壁内への集積とその泡沫化を強く誘導するなど、動脈硬化促進因子として作用する。我々はヒト動脈硬化性プラーク、特に不安定プラークにおいて、病巣内に集積する泡沫化マクロファージ内に酸化LDLが局在していることを免疫組織化学的に明らかにしており(Fig. 2)⁵⁾、この事実からも、動脈硬化性プラークの進展・不安定化には酸化LDLが深く関与していることが強く示唆される。前述の好中球MPOは、酸化LDL生成をもたらす強い酸化能を有しており、したがって動脈硬化性プラークの進展・不安定化には、MPOと酸化LDLが一体となって、その一連のプロセスに寄与していると考えられる。

メタボリックシンドロームと NASH

動脈硬化症に加え、慢性肝疾患の1つであるNASHもまた、メタボリックシンドロームに起因する重要な疾患として広く認識されてきている。しかしながら、その発症・進展の病理メカニズムに関しては、依然として不明点が多く残されている。そもそも肝臓は、類洞という特殊な血管構築によって構造的・機能的に支えられている

**Figure 2**

A: Foamy macrophages accumulated in a coronary atherosclerotic plaque (Hematoxylin-Eosin).

B: The foamy macrophages are mostly positive for oxidized LDL (Immunostaining for oxidized LDL).

A | B

特殊な「血管臓器」であり、メタボリックシンドロームによる糖や脂質など血中代謝物質の異常な増加は、直接的にこの臓器に影響を与える。さらに糖、脂質などの物質代謝において中心的役割をはたす重要な臓器でもあり、メタボリックシンドロームそのものの発症に深く関わる。したがって肝臓こそがメタボリックシンドロームの「本丸」で、ここにメタボリックシンドローム関連疾患であるNASHが生じうるのは当然のことと理解出来る。

NASHは、非飲酒者に生じるアルコール性肝障害類似の、肝細胞の脂肪化を基盤とした炎症性肝病態と定義され、診断確定には肝生検による病理組織学的裏付けが必須である⁶⁾。形態学的特徴はアルコール性肝障害とほぼ同一で、大滴性脂肪の沈着を主体とした肝細胞脂肪化、好中球を含む炎症細胞浸潤、中心静脈周囲の pericellular fibrosis、マロリー小体の出現、そして肝細胞の風船化変性があげられる (Fig. 3)。単純性脂肪肝とは形態所見のみならず、病態も全く異なり、NASHは進行性で肝硬変にまで進展しうる。その病理発生機序として、「Two-hit theory」⁷⁾が広く受け入れられている。メタボリックシンドロームによってもたらされた肝細胞の脂肪化を基盤に(1st hit)、炎症・線維化反応を惹起するさらなる病因の重積(2nd hit)によって、単純性脂肪肝からNASHへと病態が進行すると理解するものである。現在、この2nd hitの要因として、酸化ストレスは最も重要なものと考えられており、多くの研究がNASH発症への酸化ストレスの関与をターゲットに進められている。

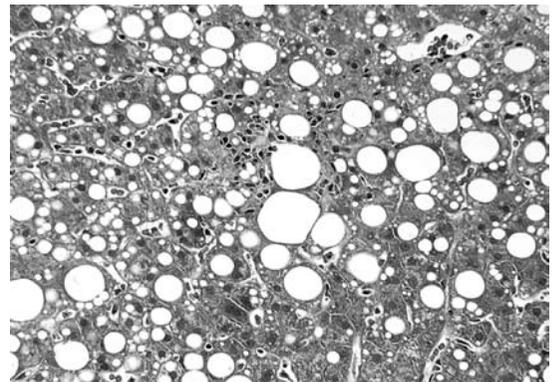


Figure 3 Representative histological findings of NASH; macrosteatosis of hepatocytes, mixed mononuclear and polymorphonuclear cell infiltration, and necroinflammation (Hematoxylin-Eosin).

酸化ストレスとNASH

動脈硬化病変と同様、NASHの発症・進展にも、酸化ストレスは重要な役割をはたしている。その証拠として、NASH患者では鉄などの酸化ストレスのもととなる物質が過剰に蓄積された状態にあること、また酸化ストレスの結果として生じる過酸化脂質などの組織局在が高頻度に認められることなどが示されている。我々の行った病理学的検討でも、酸化LDLの成分であり酸化傷害を受けた細胞の限界膜上に検出される酸化リン脂質の一種、酸化フォスファチジルコリン(酸化PC)が、NASH肝

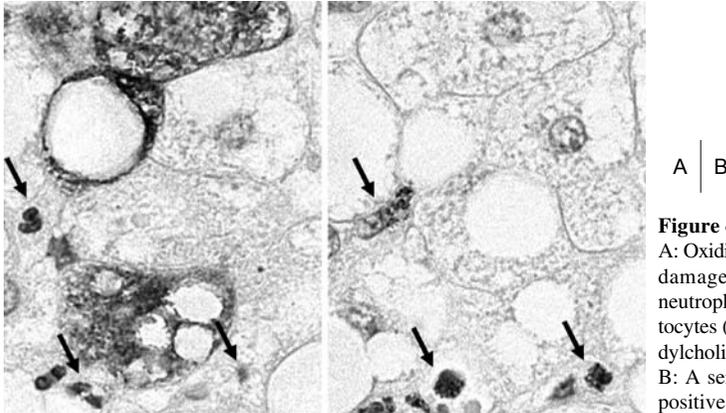


Figure 4

A: Oxidized phosphatidylcholine localization in oxidatively damaged hepatocytes in NASH. Polymorphonuclear neutrophils are prominent adjacent to the damaged hepatocytes (arrows) (Immunostaining for oxidized phosphatidylcholine).

B: A serial section next to Fig. 4A. The neutrophils are positive for MPO (arrows) (Immunostaining for MPO).

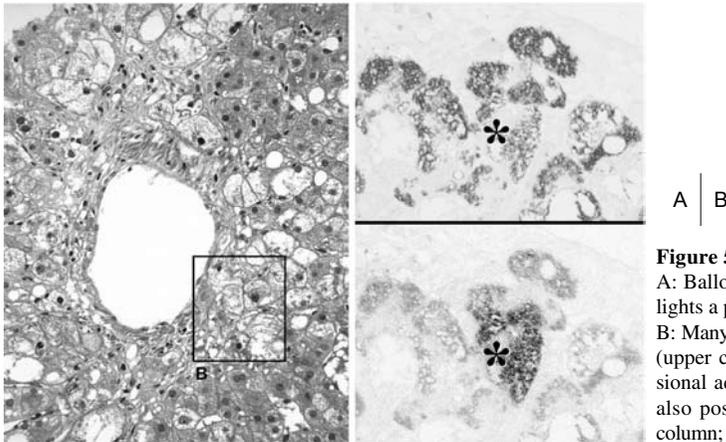


Figure 5

A: Ballooning degeneration in NASH. A rectangle highlights a portion shown in Fig. 5B (Hematoxylin-Eosin).

B: Many ballooned hepatocytes are positive for adipophilin (upper column; immunostaining for adipophilin). Occasional adipophilin-positive ballooned cells (asterisk) are also positive for oxidized phosphatidylcholine (lower column; immunostaining for oxidized phosphatidylcholine).

組織中では脂肪化あるいは変性肝細胞を中心に局在しているのがしばしば観察された(Fig. 4A)⁸⁾。さらに、酸化PC陽性を呈する酸化傷害肝細胞の周辺には、MPO陽性の好中球浸潤が目立ち(Fig. 4B)、局所の酸化ストレス亢進への好中球MPOの関与が示唆された。またこのような病理組織像は、不安定な動脈硬化性プラークにおいて観察される酸化LDL陽性泡沫化細胞とMPO陽性好中球の集積像(Fig. 1, 2)にきわめて酷似しており、両者に共通する病理機序の存在が強く示唆される。

酸化ストレスは、1st hitである細胞内脂肪蓄積プロセスにも影響を与えることが指摘されている。脂質の細胞内蓄積から脂質滴の形成にいたる過程には、脂質滴関連蛋白であるPAT(Perilipin, Adipophilin, TAP-47の頭文字)ファミリー蛋白が関与する。脂質滴上に発現し、脂質

滴の成熟および大径化に伴いTAP-47, adipophilinそしてperilipinへと入れ代わり、脂質滴の維持と代謝の役割を担う。酸化ストレスによって生じた酸化LDLは、マクロファージにおけるadipophilinの発現を誘導し、動脈硬化病巣でのマクロファージ泡沫化に関与していることが示唆されている⁹⁾。肝細胞の脂肪滴上にもPATファミリー蛋白の発現が認められ、adipophilinはperilipinに比べ比較的小径の脂肪滴上に局在する傾向がうかがわれた¹⁰⁾。またadipophilin発現は、風船化肝細胞にもしばしば観察され(Fig. 5A)、それは時として酸化PCの局在を伴っていることがあり(Fig. 5B)、風船化肝細胞におけるadipophilin発現に酸化ストレスが関連している可能性が考えられる。

NASH肝組織で生じた酸化ストレスは、類洞内皮細胞に

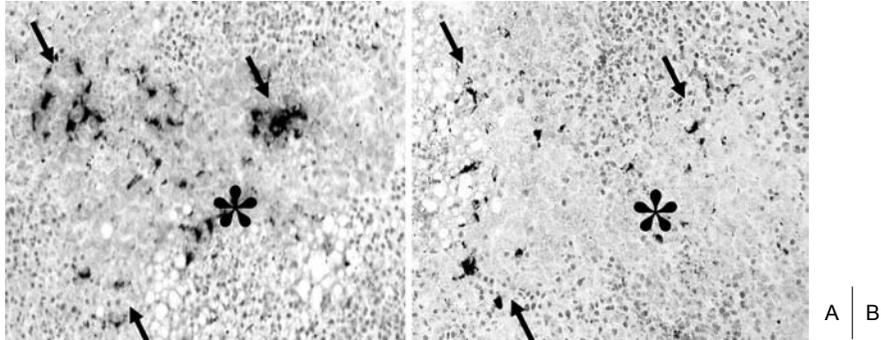


Figure 6 Platelet aggregation (arrows) and parenchymal damage (asterisk) seen in NASH. The aggregated platelets show immunoreactivity for both GPIIb / IIIa (A) and P-selectin (B).

機能障害をもたらし、NASHのさらなる病期進展に関与している可能性がある¹¹⁾。それを示唆する所見の1つとして、NASH肝組織の類洞内に活性化血小板の集簇、すなわち血小板血栓の形成と、これに近接する肝実質領域の傷害像(**Fig. 6**)を得ている¹²⁾。内皮細胞の機能障害が血栓形成を誘導し、臓器の虚血性傷害をもたらす動脈硬化性疾患と、ここにも類似の病理メカニズムを見出すことが出来る。

おわりに

動脈硬化症とNASHについて、発症、進展の病理機序における両疾患の共通点、すなわちいずれも肥満、高血糖、脂質異常症など、いわゆるメタボリックシンドロームを発症の背景とし、炎症反応に関連した酸化ストレスによって進行、内皮細胞機能障害が臓器傷害を深化させることを示した。このような病理機序の共通性は、治療法の確立という点でも、両疾患に対し共通する対処法の模索が必要であることを示唆している。

文 献

- 1) Davies MJ, Thomas AC: Plaque fissuring—the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*, 1985, **53**: 363–373.
- 2) van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM et al: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*, 1994, **89**: 36–44.
- 3) Ogami M, Ikura Y, Ohsawa M et al: Telomere shortening in human coronary artery diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**: 546–550.
- 4) Naruko T, Ueda M, Haze K et al: Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*, 2002, **106**: 2894–2900.
- 5) Ehara S, Ueda M, Naruko T et al: Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001, **103**: 1955–1960.
- 6) Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH: Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, 2003, **37**: 1202–1219.
- 7) Day CP, James OF: Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology*, 1998, **114**: 842–845.
- 8) Ikura Y, Ohsawa M, Suekane T et al: Localization of oxidized phosphatidylcholine in nonalcoholic fatty liver disease: impact on disease progression. *Hepatology*, 2006, **43**: 506–514.
- 9) Wang X, Reape TJ, Li X et al: Induced expression of adipophilin mRNA in human macrophages stimulated with oxidized low-density lipoprotein and in atherosclerotic lesions. *FEBS Lett*, 1999, **462**: 145–150.
- 10) Fujii H, Ikura Y, Arimoto J et al: Expression of Perilipin and Adipophilin in Nonalcoholic Fatty Liver Disease; Relevance to Oxidative Injury and Hepatocyte Ballooning. *J Atheroscler Thromb*, 2009, **16**: 893–901.
- 11) Arimoto J, Ikura Y, Suekane T et al: Expression of LYVE-1 in sinusoidal endothelium is reduced in chronically inflamed human livers. *J Gastroenterol*, 2009, (in press).
- 12) Northup PG, Sundaram V, Fallon MB et al: Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost*, 2008, **6**: 2–9.

Metabolic Syndrome Is A Common Pathologic Basis of Atherosclerosis and NASH

Yoshihiro Ikura,¹ Takahiko Naruko,² Masashi Nakagawa,¹ Junko Arimoto,¹ Chizuko Kitabayashi,¹ Nobuyuki Shirai,³ Shoichi Ehara,³ Hideki Fujii,⁴ Minoru Yoshiyama,³ Norifumi Kawada,⁴ and Makiko Ueda¹

¹Department of Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

²Department of Cardiology, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

³Department of Cardiology and Internal Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

⁴Department of Hepatology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

Key words: metabolic syndrome, oxidative stress, atherosclerosis, nonalcoholic steatohepatitis

Atherosclerosis is the most important pathologic condition of metabolic syndrome-related disorders. Oxidized LDL generated by oxidative stress contributes to the progression and destabilization of atherosclerotic plaques. On the other hand, the number of patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH), which is recognized as a hepatic manifestation of metabolic syndrome, has been increasing in many developed countries, including Japan. The precise pathologic mechanism of NASH has been obscure, but oxidative stress is believed to play a crucial role in the development and progression of NASH. Accumulating evidence suggests that a common pathway of disease progression is present in atherosclerosis and NASH.

(J Jpn Coll Angiol, 2010, **50**: 75–80)