

2. Kupffer 細胞機能異常が及ぼす非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 発症と

その病因メカニズムの解明

高橋 昌也 1)、小野正文 1)、久保田敬 2)、広瀬享 1)、野崎靖子 1)、
岩崎信二 1)、西原利治 1)、小川恭弘 2)、大西三朗 1)

医学部 1) 消化器内科学、2) 放射線医学

研究の背景と目的 : Kupffer 細胞の機能亢進状態が非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 発症に重要である。一方、アルコール性脂肪肝炎などでは Kupffer 細胞の貪食能低下によるエンドトキシンの増加が肝障害の原因として重要であることが指摘されており、NASH でも同様の機序が想定されている。今回、非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) 患者の Kupffer 細胞貪食能を評価する目的で、SPI0-MRI を使って NASH モデルラットでの評価を行うとともに、同様の方法で NAFLD 患者の Kupffer 細胞貪食能の評価を行った。

方法: Wistar 雄ラットを MCD 食にて飼育し NASH モデル動物を作成、ネズミ撮影用 7.05 テスラーMRI を用いて Risovist 静注投与による SPI0-MRI 撮影を行った。Risovist 投与前と投与 15 分後の T2 強調画像を撮影、肝右葉での 15 分間のシグナル低下率 (造影後シグナル/造影前シグナル) (RSE) を評価した。また、ラットに蛍光ビーズを静注し 1 時間後に肝内の Kupffer 細胞が貪食した蛍光ビーズの数をカウントした。続いて、動物実験で確立した SPI0-MRI 法を用いて NAFLD 患者 15 名およびスタディーコントロールとして C 型慢性肝炎患者 (CH-C) 4 名に SPI0-MRI を行い、Kupffer 細胞貪食能の評価を行った。

結果 : NASH ラットの MRI シグナル低下率 (RSE) は正常ラットに比べ明らかに悪く、Kupffer 細胞への SPI0 の取り込みが低下していた ($p < 0.00001$)。肝組織中 Kupffer 細胞に取り込まれた貪食蛍光ビーズ数は NASH ラットで明らかに減少していた ($p < 0.005$)。しかし、肝組織中の Kupffer 細胞数はむしろ NASH ラット肝組織で増加していた ($p < 0.005$)。NAFLD 患者における SPI0-MRI の RSE は CH-C 患者に比べ明らかに悪化しており ($p < 0.01$)、NAFLD 患者の RSE は肝脂肪化の程度と正の相関を認めた ($r = 0.909$, $P < 0.0005$)。しかし、RSE は NAFLD 進行度とは関連がなく、Kupffer 細胞数とも無関係であった。

まとめ: SPI0-MRI は Kupffer 細胞貪食能を検出するのに有用な手段となる可能性が示唆された。また、NAFLD 患者の Kupffer 細胞の貪食能は CH-C 患者に比べ明らかに低下しており、肝の脂肪化が高度になるにつれてその貪食能はさらに低下傾向にあることが明らかとなった。以上のことから、NAFLD および NASH の病因において、Kupffer 細胞の貪食能低下が重要であることが示唆された。