

## 病理講習会：「肝の炎症性疾患」

### 3) ウイルス性肝炎および脂肪性肝炎／NASH における酸化ストレスの意義

伊倉 義弘 先生（大阪市立大学大学院医学研究科・病理病態学）

酸素は人間にとって、生命維持に必須であるにもかかわらず、組織・細胞毒性を有するという、いわば諸刃の刃、功罪両面をあわせもつ。酸素の毒性面を解消・減弱させるため、生体には様々な「抗酸化」機構が備わっている。この酸化-抗酸化バランスが酸化側に大きく振れた状態、すなわち「酸化ストレス」は、諸臓器において多様な疾患・病態をもたらす源となる。

肝臓の病理病態における酸化ストレスの関与は、ヘモクロマトーシスにその典型を見ることが出来、古くから酸化ストレス研究の対象とされてきた。過剰な鉄の沈着による肝傷害機序に、多種多様の説明が付与されている中で、最も有力なのは、フェントン反応が過酸化水素を基質として産生するヒドロキシラジカルの強い組織傷害性である<sup>1)</sup>。

過剰鉄は、ヘモクロマトーシス以外の肝疾患においても、傷害性を増強する因子として作用する。一例をあげると、ウイルス性肝炎の肝傷害機序の根本は、ウイルス感染肝細胞に対する免疫学的機序による壊死炎症反応であるが、過剰鉄の沈着は、病期進展を促進させ、インターフェロン治療によるウイルス除去効率を減弱させる<sup>2)</sup>。

過酸化水素を基質とした酵素反応がもたらす酸化ストレスのもう一つの経路として、好中球に含まれるミエロペルオキシダーゼ（MPO）の触媒による、次亜塩素酸の産生があげられる。本来、感染微生物を駆逐するための機構として、好中球に備えられている反応であるが、宿主の組織すらも傷害しうる強い毒性を発揮する。

好中球浸潤の目立つ肝疾患として、アルコール性肝炎および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）が知られている。前者はアルコールおよびその代謝産物であるアルデヒドによる酸化傷害が病理機序の基軸をなすが、後者 NASH は脂質代謝異常および慢性的な炎症の持続に基づく全身的酸化亢進状態に起因すると考えられる。病肝には肝細胞への脂肪蓄積および好中球浸潤に関連した変性所見と過酸化リン脂質、酸化ホスファチジルコリンの局在が見られる<sup>3)</sup>。この過酸化脂質はいわゆる「eat me」シグナルとして作用するため、このような変性細胞周囲にはさらに好中球をはじめとする炎症細胞の浸潤が増強され、MPO 増加による局所的な酸化ストレス状態はさらに亢進する。この悪循環が病態をさらに進展させる結果となる。

#### 【参考文献】

- 1) Houghlum K, Ramm GA, Crawford DH, et al. Excess iron induces hepatic oxidative stress and transforming growth factor beta1 in genetic hemochromatosis. *Hepatology*. 1997;26:605-610.
- 2) Ikura Y, Morimoto H, Johmura H, Fukui M, Sakurai M. Relationship between hepatic iron deposits and response to interferon in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1367-1373.
- 3) Ikura Y, Itabe H, Ueda M et al. Localization of oxidized phosphatidylcholine in nonalcoholic fatty liver disease: impact on disease progression. *Hepatology*. 2006;43:506-514.