

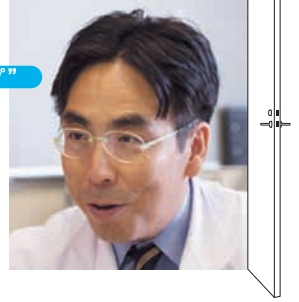


ようこそ
私の研究室へ 43

研究成果最適展開支援事業 A-STEP “ハイリスク挑戦タイプ”

「非アルコール性脂肪肝・肝炎 (NASH・NAFLD) の鑑別診断マーカーの開発」
研究者

中島 淳



音もなく肝臓をむしばむNASHの診断法を開発 約3000万人の脂肪肝患者を、肝硬変や肝臓がんのリスクから守ります。

PROFILE

中島 淳 (なかじま・あつし)

横浜市立大学附属病院
消化器内科教授

1959年生まれ。1989年大阪大学医学部卒業。社会保険中央総合病院内科、東京大学第3内科助手、ハーバード大学客員研究員、横浜市立大学第3内科講師などを経て、現在は同大学附属病院消化器内科教授・内視鏡センター長。大腸がんの発生メカニズムと化学予防、下部消化管

機能異常など主に腸の研究に従事した後、日本ではまだ知られていなかったNASH (非アルコール性脂肪肝) に注目し、研究に取り組む。2010年よりJSTの研究成果最適展開支援事業A-STEP「非アルコール性脂肪肝・肝炎 (NASH・NAFLD) の鑑別診断マーカーの開発」に取り組む。



自覚症状もないまま 20代で肝硬変になる症例も

「脂肪肝はお酒をやめれば肝炎や肝硬変を引き起こすことはない——それが、ひと昔前の常識でした。しかし、近年の研究によって、肥満が原因の脂肪肝でも放っておくと命を奪いかねないとわかってきたのです」

肝臓に脂肪がつく脂肪肝は、日本人の約3割があてはまるといわれる。健康診断などで見つければ改善を指導されるが、それは高血圧や糖尿病などのシグナルとなるから。肝炎や肝硬変になるのはアルコール性だけで、肥満が原因の場合は重大な疾患につながらないと考えられていた。ところが、そんな常識を覆す“NASH (非アルコール性脂肪肝)”の存在が明らかになった。

中島 淳さんがNASHを知ったのは約10年前のこと。日本ではまだ話題になっていなかったが、アメリカでは患者が増加し、大いに注目されていると聞き、調べてみた。そして、恐ろしい事実を知る。

「肥満が原因の脂肪肝でも肝炎となる症例が確かにありました。驚かされたのは、20代で肝硬変を起こしていた症例です。お酒は飲まず、自覚症状はまったくない。ただ太っているだけなのに、この若さでここまで病状が進むことに愕然としました」

脂肪肝患者のすべてがあてはまるわけではないが、約1割は慢性肝炎となり、NASHを発症するとわかった。原因不明とされてきた肝炎や肝硬変の多くは、NASHが原因だったとの推測も成り立つ。しかし、NASHの治療には大きな課題がある。そもそも簡便な診断法がないのだ。

「血液中のγGTPなど、肝臓の状態を見るための一般的な数値では、良性的脂肪肝とNASHとを見分けられないのです。現状では、

肝臓から直接細胞を採る肝生検しか手段がありません。しかし、体に針を刺さなければならず、2～3日間の入院も必要ですから、とても広くは実施できません」

研究を重ねた中島さんは、血液中のコリンがマーカーになることをつきとめた。これなら

血液を採るだけで診断できるから、一般的な健康診断のメニューに加え、多くの人を救うことができる。株式会社スカイライト・バイオテックをパートナーとして、JSTの研究成果最適展開支援事業A-STEPを通じて開発を進めている。





肝生検によって採り出した肝臓の細胞は、凍らせてからスライスし、染色して顕微鏡で観察する。

「日本人の場合、太りすぎると肝炎になる前に糖尿病になるケースが多く、欧米よりNASHの割合は少ないと思われます。しかし、自覚症状がないだけに健康診断などによる早期発見の重要性はきわめて高い。1日も早く実用化につなげたいですね」



たんぱく質解析などによって脂肪化や線維化を詳しく測定し、NASHの進行度を判定する。

「原因不明の疾患で悩んでいた女性の患者を診たとき、珍しい症例なのですが、小腸の一部が腫とつながっているとわかりました。すると、原因がわかっただけで患者さんがとても喜んでくれたんです。私も原因不明の病気

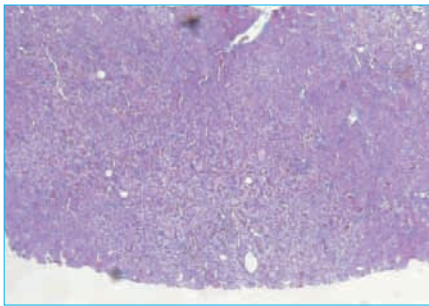


アメリカで患者の家族から研究費の審査を受けた

「アメリカに渡っていたとき、ある病気について研究費を申請したら、その審査の場にその病気の患者の家族の方がいて驚かされました。しかも、私の論文を読んで、興味を持ってきていたというのです」

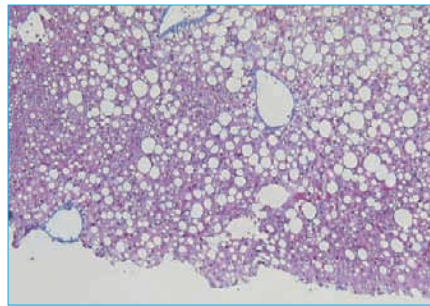
当時、アメリカでは無名の研究者だったという中島さんが、結果的にその申請は認められ、研究費用を与えられて研究を進めることができた。患者の視線を大切にしている姿勢に感心するとともに、成果を発表することの重要性も感じたという。

そんな経験を経て、中島さんが今、日本の医療をめぐる現状について痛感するのが、実用化に向けたハードルの高さだ。一般的に、特許を取得することに消極的で、産学連携も



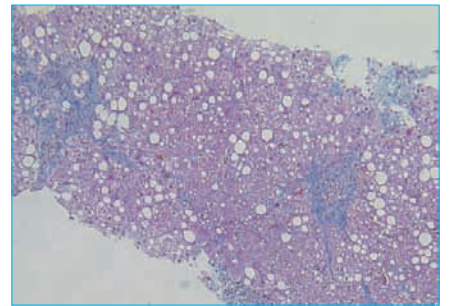
正常肝の肝生検組織

肝生検によって採り出した正常な肝臓細胞の顕微鏡写真(染色後)。紫色の細胞が均一に存在し、白くなって欠けている部分(脂肪)はほとんど見られない。



良性脂肪肝の肝生検組織

脂肪肝になった初期、良性脂肪肝の段階の肝臓細胞。脂肪が多数存在し、大きな穴がいくつも開いたように見える。この段階では重大な疾患は引き起こさない。



NASHの病理組織

NASH患者の肝臓細胞。青紫色の筋のように見えるのが肝硬変。良性脂肪肝の状態のまま放置すると、NASH患者の場合はこうした状態を引き起こす危険性がある。



原因不明の吐血に悩んだ若き日が研究者としての原点

「私は大学生の頃、突然の吐血に悩まされたことがあります。医者に通い、胃カメラを飲んで調べても原因がわからず、吐血を繰り返す、不安な日々を過ごしました」

絶望の縁から救ってくれたのが、社会保険中央総合病院の瀬田克孝先生だ。十二指腸潰瘍との診断を受け、治療を受けて全快。先生への感謝とともに、自分も医師になろうと決意した。大学も受験し直して大阪大学医学部に入学。卒業後、しばらくは自分を医学の道に導いてくれた社会保険中央総合病院に臨床医として勤務していたが、やがて、研究者になろうと決心する。

「臨床医では、いくら経験を積んでも目の前の患者しか救えません。それよりも、研究者として新しい診断法や治療法を開発したほうが、全国の患者を救ってあげられると考えたのです」

そんな経歴を持つだけに、「患者を治した

を持つ不安を知っているから、うれしかったですね」

じつは、NASHの存在を知ったとき、中島さんの専門は腸で、肝臓についてはまったくの専門外だったという。しかし、原因不明の肝炎や肝硬変で悩まされる患者の多いことを知り、このまま放ってはおけないと、未知の領域に踏み出したのだ。

十分に活性化しているとは言いがたい。

「私の場合、大学が積極的に特許を後押ししてくれ、提携先の企業も見つけてくれました。それがJSTでの採択につながり、実用化を進められています。しかし、日本の社会全体として、特に若い研究者の、1人でも多くの患者を救いたいという志を支援する仕組みをつくらなければならないですね」



研究の概要

血液中のコリンをマーカーとして、肝硬変や肝臓がんにつながるリスクの高いNASH(非アルコール性脂肪肝炎)と、リスクの低いNAFLD(非アルコール性脂肪肝)とを見分ける診断法の開発に取り組んでいる。コリンは多くの食物に含まれ、体内に摂取されるとすぐに肝臓に取り込まれ、不要な油を肝臓の外に出す際の細胞膜として使われる。NASH患者の場合、肝臓のはたらきが弱ま

って不要な油を外に出せなくなるため、コリンが使われずにたまっていく。これが血液中に排出されるので、NASH患者はNAFLD患者と比べ、血液中に非常に多くのコリンが含まれることになる。そこで、血液中のコリンを測定できる簡易検査装置を開発。肝生検に比べて非侵襲・簡便・安価なNASH診断法の実用化を目指している。これが実現すれば、数多くの潜在NASH患者を拾い上げるだけでなく、病状確認も容易になるため、治療にも寄与できると期待されている。