

令和 4年 10月 17日

報道機関 各位

## 肥満に伴う非アルコール性脂肪肝炎や肝癌を 防ぐ新戦略の発見

～オレキシン神経系により肥満と脂肪肝炎を  
未病状態でダブルブロック～

### ■ ポイント

- ・睡眠を司る視床下部オレキシンの働きが、肥満に伴う非アルコール性脂肪肝炎(NASH)や肝癌の防止に必須である。
- ・オレキシンは、活動性を高めて自律神経バランスを調節することで、肥満と肝臓の慢性炎症を未病状態でダブルブロックする。
- ・高脂肪食負荷オレキシン欠損マウスは、現代人特有の脂質摂取過剰・運動不足・自律神経障害に伴うNASH/肝癌の世界初の病態モデル動物として、今後の治療法開発に有用である。

### ■ 概要

国立大学法人富山大学学術研究部(薬学・和漢系)の恒枝宏史(つねき ひろし)准教授と笹岡利安(ささおか としやす)教授らは、肥満に伴う非アルコール性脂肪肝炎(NASH)や肝癌の発症を防止するために、脳の視床下部オレキシン神経系の機能が必須であることを発見しました。NASHは世界的規模で患者数が増加中の肝疾患です。しかし、なぜ一部の肥満の人で、脂肪肝が、より重篤なNASH、肝硬変、肝癌に進展するのかは不明です。NASH治療薬は存在せず、肥満改善のための運動療法と食事療法が唯一の介入法となっています。この状況を打開するため、本研究では、「現代人特有の生活習慣」を反映した肥満動物モデルとして高脂肪食負荷したオレキシン欠損マウスを用いました。脳の視床下部オレキシン神経系は自発運動の促進と自律神経系のバランス調節を担う因子です。オレキシン欠損に高脂肪食摂取が加わると、現代人の代謝異常の三大要因「過剰な脂肪摂取・運動不足・自律神経障害」が併存する状態が継続するため、これらの複合効果が肥満→NASH→肝癌を進展させる可能性を世界で初めて検証しました。その結果、高脂肪食を長期間摂取すると、オレキシン欠損マウスでは、野生型マウスとは異なり、NASHや肝細胞癌が発症しました。オレキシン補充はその病態進展を防止しました。したがって、脳のオレキシン神経系は肥満病態にお

ける NASH/肝細胞癌の発症防止に不可欠な防御因子であることが示されました。富山大学が推進する病気を「未病状態で捉えて健康長寿社会を実現するための未病プロジェクト支援研究」として、肥満を未病状態で防止して、肥満合併症である NASH を未病状態で進展阻止する新戦略が得られました。今後の NASH 治療法の開発において、脳のオレキシン系は重要な標的であると期待されます。

今回の研究成果は、米国科学雑誌「Cell Reports」(オンライン版)において、

2022 年 10 月 19 日(水) 午前 0 時(日本時間)

(10 月 18 日(火) 午前 11 時(アメリカ東部時間))に掲載されます。

### ■研究の背景

今日、世界中で肥満や糖尿病患者が増え、その影響で NASH や肝臓の罹患者数が増大しています。肥満に伴う脂肪肝が NASH に進展する機序として、インスリン抵抗性、肝臓の小胞体ストレス、自律神経障害など、多くの因子が関与するマルチプルヒット仮説が提唱されていますが、実体は不明であり、薬物治療も未確立の状況です。その理由は、現代人の生活習慣の乱れを的確に反映する NASH 動物モデルが欠如しているためです。

代謝疾患の防止には全身の臓器機能の調和が重要であり、脳の視床下部は臓器連関を統括する役割を果たしています。視床下部オレキシン神経系は覚醒の維持に加え、自発運動の促進や自律神経系の調節に関与することが知られています。また、我々や他の研究グループはこれまで、オレキシン欠損が加齢に伴う肝臓のインスリン抵抗性や高脂肪食摂取に伴う肥満を増大させることを報告しています。したがって、高脂肪食負荷オレキシン欠損マウスは、現代人特有の脂質摂取過剰・運動不足・自律神経障害の三要素を含有する動物モデルと言えます。しかし、肥満病態において、脳のオレキシン作用の欠損が肝臓での NASH/肝臓の発症に影響するかは不明でした。

### ■研究の内容・成果(図参照)

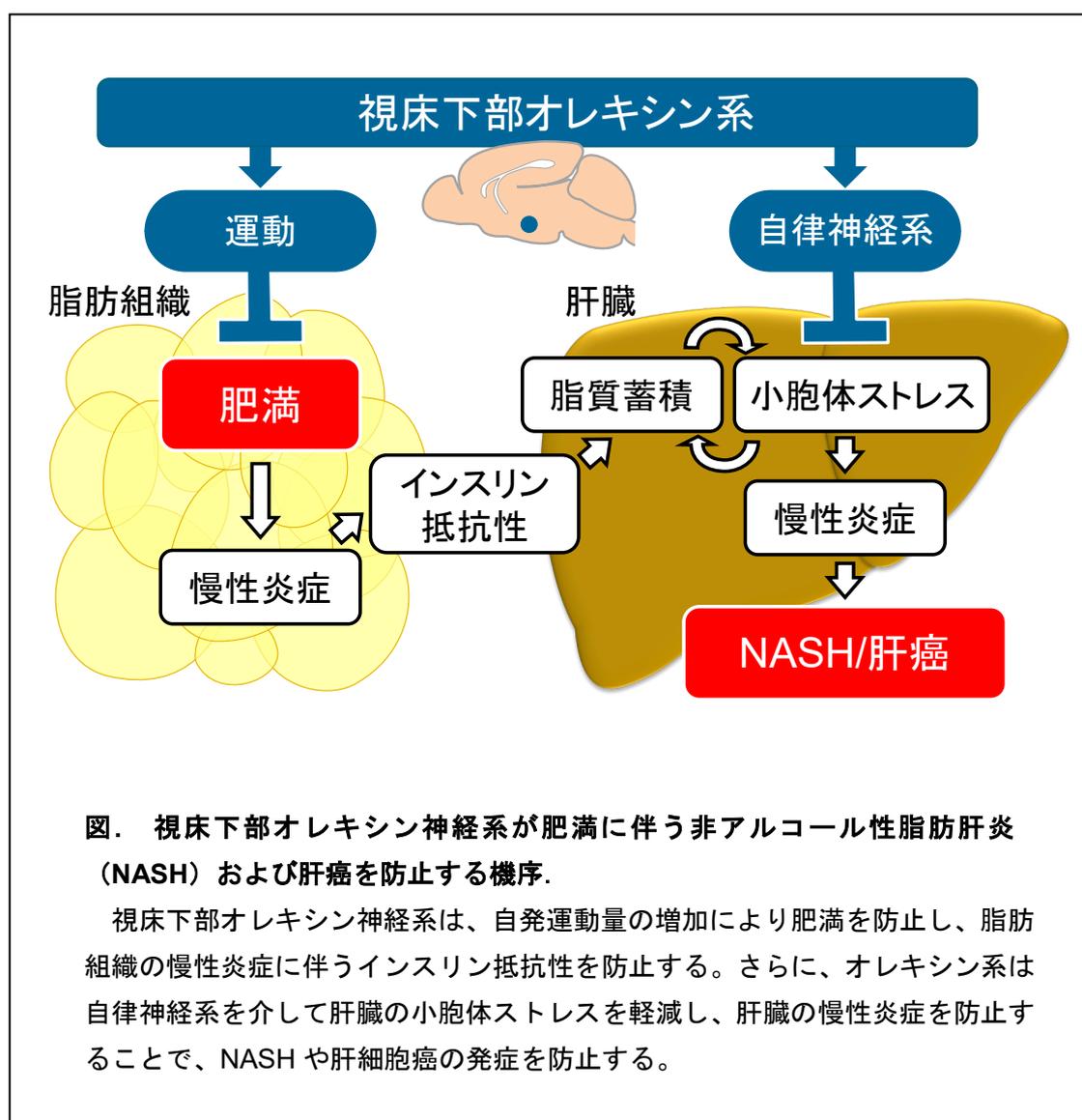
「過剰な脂肪摂取・運動不足・自律神経障害」が併存する肥満動物モデルとして、高脂肪食負荷オレキシン欠損マウスの代謝異常を解析し、その影響を野生型マウスと比較しました。その結果、高脂肪食負荷オレキシン欠損マウスでは、高脂肪食の摂食量は野生型マウスと同等であるにもかかわらず、自発運動量の不足が原因で、過度の肥満が生じ、インスリン抵抗性や肝臓の脂肪蓄積が著明に増大しました。しかも、オレキシン欠損マウスの肝臓と脂肪組織では慢性炎症が異常に増大し、ヒトの NASH 病態に相当する肝臓の組織学的変化も認められました。高脂肪食負荷がさらに長期化すると、オレキシン欠損マウスにおいてのみ NASH 誘発性の肝細胞癌が発症しました。

オレキシン欠損マウスの肝臓における NASH 病態進展機序を解析した結果、オレキシン欠損が、肥満に伴う肝臓の小胞体ストレスを増悪させ、肝臓の慢性炎症や線維化を誘発することを見出しました。高脂肪食負荷オレキシン欠損マウスにオレキシンを中枢投与して、オレ

キシシン補充療法の効果を検証したところ、自律神経系を介した脳-肝連間により、肝臓における慢性炎症が改善しました。

さらに、オレキシシンが性差に関わらず NASH を防止するか検証するため、(上記の雄性での検討に加え) 高脂肪食負荷した雌性マウスにおいてオレキシシン欠損や更年期を反映した卵巣摘出の影響を検討しました。その結果、オレキシシン欠損や卵巣摘出の単独処置では NASH 進展は認められず、両者が欠如すると NASH が進展しました。このように雌性では、卵巣由来女性ホルモンのエストロゲンがオレキシシン作用を増強することで NASH 進展を防止することが示されました。

以上より、脳のオレキシシン神経系は肥満病態での NASH/肝細胞癌の発症防止に不可欠な生体防御因子であり、その機序にはオレキシシンによる運動量増加を介した抗肥満作用に加え、自律神経系のバランス調節を介した肝臓の抗炎症効果が重要であることを明らかにしました。



## ■今後の展開

今回の研究により、オレキシンの中枢作用が肥満に伴う非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) や肝臓の防止の要であることが示されました。したがって、今後、NASH の効果的な予防法・治療法として、脳のオレキシン神経機能を高める生活様式や薬物治療法が開発されることが期待されます。また、高脂肪食負荷オレキシン欠損マウスが呈する脂質摂取過剰・運動不足・自律神経障害の複合効果が、脂肪肝から NASH/肝臓への進展を決定づけることが示されました。高脂肪食負荷オレキシン欠損マウスは、過食・運動不足・ストレス過多の現代社会に適した次世代の NASH 治療法の開発に活用されることが期待されます。

### 【用語解説】

- ・非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) : 生活習慣病である肥満や2型糖尿病に伴い、肝臓に過度の脂肪が蓄積し、慢性的な炎症を呈する肝疾患。進展すると、肝硬変や肝細胞癌の原因となる。
- ・オレキシン : 脳の視床下部に発現し、睡眠・覚醒を制御する神経ペプチド。自発運動の促進や自律神経バランスの調節にも重要な役割を果たす。
- ・インスリン抵抗性 : 肥満に伴い、肝臓、骨格筋、脂肪組織などのインスリン標的組織においてインスリンが効きにくくなる状態。メタボリックシンドロームの病態基盤であり、NASH や2型糖尿病などの生活習慣病を誘発する。
- ・小胞体ストレス : 細胞に様々な負荷がかかることで、細胞内小器官の小胞体におけるタンパク質の品質管理機能が異常を来した状態。過度の小胞体ストレスは炎症や細胞死を引き起こし、臓器の機能障害の原因となる。肥満病態では、肝臓の小胞体ストレスが過剰となり、インスリン抵抗性や慢性炎症を誘発する。
- ・エストロゲン : 女性ホルモンの一つ。生殖機能の調節だけでなく、全身の様々な機能の調節に関与しており、更年期に低下すると更年期障害の原因となる。エネルギー代謝の促進作用を有し、肥満とそれに伴う代謝異常を防御する役割を果たす。

**【論文詳細】**

論文名：

Hypothalamic orexin prevents non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma in obesity

著者：

Hiroshi Tsuneki, Takahiro Maeda, Shinjiro Takata, Masanori Sugiyama, Koyuki Otsuka, Hinako Ishizuka, Yasuhiro Onogi, Emi Tokai, Chiaki Koshida, Kanta Kon, Ichiro Takasaki, Takeru Hamashima, Masakiyo Sasahara, Assaf Rudich, Daisuke Koya, Takeshi Sakurai, Masashi Yanagisawa, Akihiro Yamanaka, Tsutomu Wada, and Toshiyasu Sasaoka

掲載誌：

Cell Reports, 2022 年 10 月 18 日号

**【本発表資料のお問い合わせ先】**

富山大学学術研究部薬学・和漢系 教授 笹岡利安（ササオカ トシヤス）

TEL : 076-434-7550(直通) Email : tsasaoka@pha.u-toyama.ac.jp