

酸化ストレスと代謝性疾患

～非アルコール性脂肪性肝炎に対するMCH 受容体拮抗剤の効果～

伊藤誠¹、護守晃¹、辻岡繁春²、松田匡雄¹、Maria A. Bednarek³、石原あかね¹、岩浅央¹、佐々木稔²、鈴木順¹、Douglas J. MacNeil³、金谷章生¹

万有製薬¹ つくば研究所² 安全性研究所、³Merck Research Laboratories

非アルコール性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis; NASH) は、飲酒歴やウイルス感染がなくても発症する肝疾患で、主に脂肪肝に酸化ストレスが加わることにより発症するとされている。実際に欧米では成人の2～3%がNASHに罹患していると推定されており、その多くが肥満や糖尿病を併発している。NASHでは線維化や肝細胞の壊死を伴う炎症が観察され、肝硬変や肝がんに行進する危険もあることから、治療が必要な代謝疾患の一つと考えられている。そのため、NASHに対する優れた薬剤の開発が期待されている。

我々は肥満症治療薬の開発を目的として、食欲やエネルギー代謝を制御する視床下部に存在する神経ペプチドに着目してきた。メラニン凝集ホルモン (Melanin concentrating hormone; MCH) もその一つであり、我々の開発したMCH受容体拮抗剤が肥満モデル動物に対して強い抗肥満効果を持つことをこれまでに示してきた。特に、肝臓のトリグリセリド含量を顕著に減少させることが、MCH受容体拮抗剤の特徴である。そこで、MCH拮抗剤のもつ代謝改善作用がNASHに与える効果を検証し、NASHの代謝性疾患としての位置づけをより明確なものにすると共に、NASHの新しい治療法の可能性を考察した。

現在汎用されているNASHの動物モデルとして、メチオニン・コリン欠乏食負荷モデルがある。メチオニン・コリン欠乏食を10日間マウスに負荷することにより、肝臓で顕著な炎症像を示すNASHを発症する。本モデルにおいて、脳室内にMCH受容体拮抗剤を14日間慢性投与することにより、肝臓中の脂質含量や酸化ストレスマーカーの上昇を有意に阻害し、NASHの進行が抑制されることを見出した。これらの結果は、中枢性のエネルギー代謝の制御によりNASHの進行を阻害できることを示すとともに、中枢性抗肥満薬の代謝性疾患改善作用を示唆するものである。