

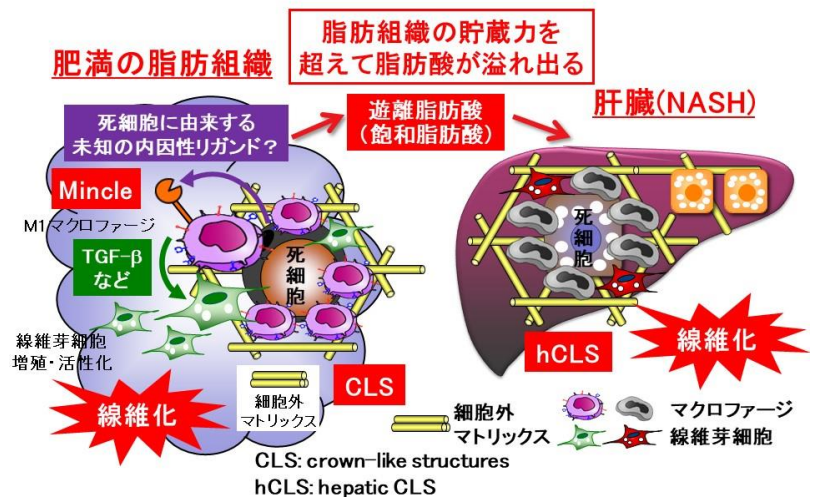
要 旨

炎症は内外のストレスに対する代表的な生体防御反応であるが、臓器局所の恒常性維持機構と考えられる軽度の炎症反応（生理的炎症）が何らかの理由で可逆的な定常状態を逸脱して慢性化すると不可逆的な臓器の機能不全（病的炎症）に至る。ストレスにより傷害された実質細胞はマクロファージなどの貪食細胞により貪食・処理されて臓器局所の恒常性が維持されるが、細胞間相互作用による適応が破綻することにより炎症が慢性化すると不適切な組織修復反応として病的な線維化が誘導される。個々の臓器局所の病変は全身の恒常性維持機構と考えられる臓器連関により他の遠隔臓器に波及・拡大し、これにより全身臓器に不可逆的な臓器不全がもたらされる。

肥満の脂肪組織では肥大化した脂肪細胞（実質細胞）とマクロファージの細胞間相互作用の破綻により、炎症が慢性化して組織線維化に至る。脂肪組織局所では過剰な脂肪蓄積により細胞死に陥った肥大化脂肪細胞を骨髄由来の浸潤性マクロファージが取り囲むが、貪食・処理し切れずに残存した組織像として **crown-like structures (CLS)** が認められ、これが起点となって炎症の慢性化と線維化が誘導されると考えられている。CLS 構成マクロファージでは、結核菌の病原体センサーである **macrophage-inducible C-type lectin (Mincle)** が誘導され、死細胞から放出された細胞構成成分により活性化されると周囲の線維芽細胞を活性化して線維化を促進すること、これにより脂肪組織の脂肪貯蔵量が低下し、肝異所性脂肪蓄積（脂肪肝）が増悪することが示唆されている。

単純性脂肪肝から炎症・線維化を呈する非アルコール性脂肪肝（NASH）を発症する過程では、過剰な脂肪蓄積により細胞死に陥った肝実質細胞をマクロファージが取り囲む組織像として **hepatic CLS (hCLS)** が認められるが、貪食・処理し切れずに残存すると肝臓における炎症の慢性化と線維化が誘導される。NASH の肝臓では hCLS は主に常在性マクロファージにより形成され、死細胞との相互作用により疾患特異的マクロファージに形質変化することが示唆されている。肥満の脂肪組織から臓器を越えて脂肪肝から NASH を発症する過程において、CLS あるいは hCLS は実質細胞と間質細胞が相互作用するユニークな微小環境を形成し、時々刻々と病変が完成すると考えられる

（図）。



（図）肥満の脂肪組織から肝臓に慢性炎症と線維化が波及・拡大してNASHを発症する

より疾患特異的マクロファージに形質変化することが示唆されている。肥満の脂肪組織から臓器を越えて脂肪肝から NASH を発症する過程において、CLS あるいは hCLS は実質細胞と間質細胞が相互作用するユニークな微小環境を形成し、時々刻々と病変が完成すると考えられる

肥満に関連する生活習慣病の発症過程では、内臓脂肪蓄積を背景として糖尿病、高血圧症、NASH、動脈硬化症などを発症するが、脂肪組織局所における細胞間相互作用による慢性炎症が全身の多くの遠隔臓器に波及・拡大化し、遠隔臓器に不可逆的な臓器障害をもたらすと理解できる。本講演では、肥満の脂肪組織と NASH の肝臓における組織線維化の臓器共通性と臓器特異性に関する最近の知見を概説する。

【参考文献】

1. M. Tanaka et al. Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis. **Nat. Commun.** 5: e4982, 2014.
2. Y. Miyachi et al. Roles of cell-cell adhesion and contact in obesity-induced hepatic myeloid cell accumulation and glucose intolerance. **Cell Rep.** 18: 2766-2779, 2017.
3. M. Itoh et al. CD11c+ resident macrophages drive hepatocyte death-triggered liver fibrosis in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis. **JCI Insight** 2: e92902, 2017.