

2023年12月25日

株式会社アッチェ

サンゴカルシウム含有水素の摂取が脂肪肝炎を改善 ～脂肪肝炎に対する新たな治療戦略～

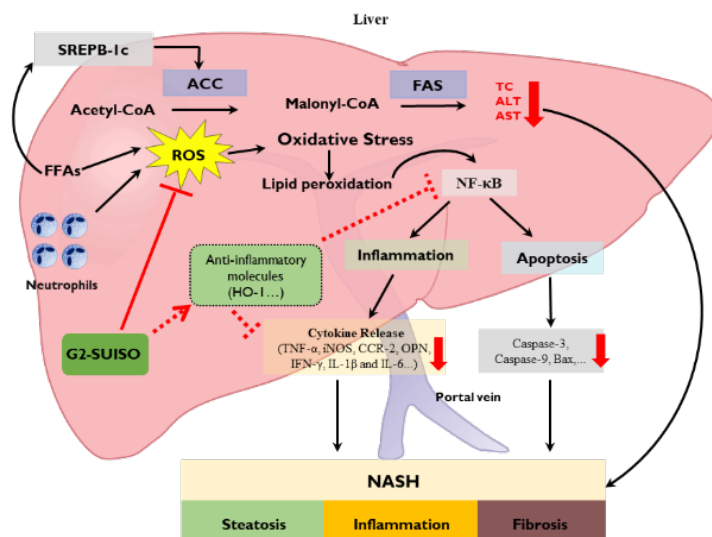
「概要」

株式会社アッチェ(所在地：東京都港区、代表取締役社長：南部 景樹)は、水素担持サンゴカルシウム G2 の医療分野への応用に関する共同研究を国立成育医療研究センターと行い、動物モデルでの非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の重症度が改善されることを発見しました。

いわゆる脂肪肝は最も一般的な慢性肝疾患の一つであり、世界的な有病率は 25%とも言われています。そのうち非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は生活習慣、食習慣に影響されやすいとされています。脂肪肝炎は加齢による酸化ストレスの増加や脂肪の蓄積など様々な原因で発症し、慢性化により肝硬変や肝細胞癌の原因となります。

気体である水素を直接体内に取り込むことは難しいですが、水素担持サンゴカルシウム G2 は水素を炭酸カルシウムの中に閉じ込めています。今回の研究成果では、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)になった動物モデルラットに対して水素担持サンゴカルシウム G2 を投与すると、肝臓を保護する効果があるということが明らかになりました。炎症抑制、脂肪蓄積抑制、アポトーシス抑制の作用による水素の脂肪肝炎に対する予防・治療の確かな効果を示し、ヒト臨床応用へのさらなる可能性に寄与することが期待されます。

本研究成果は、国際的な学術誌である nature.com 「Scientific Reports」に 2023年7月19日に掲載されました。



<研究のイメージ図>：NASH 治療効果のメカニズムとして、水素担持サンゴカルシウム G2 が脂肪生成経路を阻害し細胞内の脂肪蓄積を抑制するとともに抗アポトーシス作用を発揮することで、細胞のアポトーシス(細胞死)への誘導を阻害することで高齢ラットの NASH の進行を逆転させる効果を示すものです。

「プレスリリースのポイント」

- 本研究では水素分子を水素担持サンゴカルシウム G2 の形で摂取することで NASH 疾患モデルのラットの脂肪肝炎が改善されました。さらに遺伝子レベルの解析で炎

症抑制、脂肪蓄積に抑制、アポトーシスの抑制の作用があることを示しました。

- 今までも水素は肝疾患の治療に有用ということはわかっていたましたが、水素の投与法は簡便ではありませんでした。
- 以上の結果より水素担持サンゴカルシウム G2 が脂肪肝炎の脂肪変性、炎症及びアポトーシスに対して顕著な肝保護効果を発揮することがわかりました。同様の効果がヒトでも予想され、生活習慣病として問題になる脂肪肝の進行を抑制する新たな治療法となることが期待されます。

「背景・目的」

脂肪肝は最も一般的な慢性肝疾患であり、世界的な有病率は 25% です。生活習慣病として注目されているだけでなく、長期的な脂肪肝炎は肝硬変や肝細胞癌 (HCC) の主要な原因であり、肝臓疾患の予防のためにさらなる進行を止めることが非常に重要とされています。非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は過度のアルコール摂取がなくても発症し、不健康な食生活や運動不足と関連しています。

一方、水素分子 (H₂) は活性酸素の毒性を中和することで注目されていました。他の活性酸素種に影響を与えることなく、細胞毒性の酸素ラジカルを選択的に緩和することで、予防や治療に応用できる抗酸化物質として機能することが既に報告されています。本研究では、水素分子の供給源として、水素担持サンゴカルシウム G2 を用いて、NASH を発症したラットに対してどのように肝炎の発症を抑制できるか、遺伝子の発現と炎症マーカーを調べることで効果を検討しました。

「研究概要」

まず、6 ヶ月齢の F344 雄性ラットに絶食後 4 日間コリン欠乏高炭水化物無脂肪食 (CDHCF) を与え、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の状態にしたラットとその対照群を作りました。さらにそれぞれ普通食を 4 日間与える群と水素担持サンゴカルシウム G2 を添加した普通食を 4 日間与える群に分けて比較しました。その結果、脂肪肝ラットにおいては水素担持サンゴカルシウム G2 を与えることで脂肪肝炎が改善することがわかりました。それぞれのラットの肝臓を顕微鏡レベルでの病理像の変化および遺伝子レベルで解析を行い遺伝子発現の差異を確認しました。

以上の研究から、①水素担持サンゴカルシウム G2 は血清 AST、ALT などの炎症マーカーの増加、炎症細胞の増加、炎症促進分子に関わる mRNA 遺伝子の発現の増加を抑えることがわかりました。炎症を引き起こす刺激を抑制することで、免疫細胞の過剰活性化による炎症で肝細胞が障害されることを抑制することを示すデータが得られました。②また脂肪肝炎ではアポトーシスと呼ばれる細胞の自死に至るシグナルが活性化されますが、NF- κ B やカスパーゼなどのアポトーシス促進作用を抑制することも今回発見しました。③最後に脂肪合成に関わる SREBP-1c/FAS 経路の酵素遺伝子の発現を低下させることで肝細胞内の脂肪蓄積を抑制し脂肪肝炎の進行を防ぐことがわかりました。

「今後の展望」

脂肪肝や NASH の有病率は肥満率の増加と相まって著しく増加しており、老化によっても引き起こされます。一方で、水素分子は細胞毒性のある活性酸素を選択的に減少させることで、治療用の抗酸化物質として作用することが報告されてきました。特に虚血後再灌流障害、大腸炎、老化関連疾患など多くの疾患で注目されています。本研究成果は水素担持サンゴカルシウム G2 が脂肪肝炎の予防、治療の新たな可能性となることを示すだけでなく、同様のメカニズムにより生じる他の疾患にも応用可能であることを期待させ、またより多く疾病の治療・予防に応用できる有望な潜在的を実証したと言えます。

「発表論文情報」

英題：Coral calcium carried hydrogen ameliorates the severity of non-alcoholic steatohepatitis induced by a choline deficient high carbohydrate fat-free diet in elderly rats

邦題：サンゴカルシウム含有水素により高齢ラットにおけるコリン欠乏高炭水化物無脂肪食により誘発された非アルコール性脂肪肝炎の重症度が改善された

執筆者：馬快¹、胡 Xin¹、南部景樹²、上田大輔³、市丸直嗣⁴、藤野真之^{1,5}、李小康¹

所属：

¹ 国立成育医療研究センター研究所・移植免疫研究室

² 株式会社アッチェ

³ 京都大学医学部・肝胆膵/移植外科

⁴ 近畿中央病院泌尿器科

⁵ 国立感染症研究所・安全実験管理部

掲載誌：Scientific Reports

掲載日：2023年7月19日

DOI：<https://www.nature.com/articles/s41598-023-38856-6>

「用語解説」

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)

明らかな飲酒歴がないにも関わらず、アルコール性肝障害に類似した肝障害を非アルコール性脂肪性肝疾患 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) と呼びます。NAFLD の進行型で、肝組織上アルコール性肝炎に類似した炎症細胞浸潤・線維化を認める疾患を非アルコール性脂肪肝炎 nonalcoholic steatohepatitis (NASH) と呼びます。NASH は生活習慣、食習慣に影響されやすいとされています。脂肪肝炎は加齢による酸化ストレスの増加や脂肪の蓄積など様々な原因で発症し、慢性化により肝硬変や肝細胞癌の原因となります。

【問い合わせ先】

株式会社アッチェ 経営企画室 佐藤

電話：03-3539-3099 E-mail: acsupport@acche.co.jp