研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
C-540		20-310	慶應義塾大学　加藤眞三

題名（原題／訳）

Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis

総説：非アルコール性脂肪性肝炎患者の精密医療における遺伝学の新たな役割

執筆者

Björn Carlsso, Daniel Lindén, Gabriella Brolén , Mathias Liljeblad, Mikael Bjursell, Stefano Romeo, Rohit Loomba

掲載誌

Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jun;51(12):1305-1320. doi: 10.1111/apt.15738.

キーワード	PMID
非アルコール性脂肪性肝炎、精密医療、遺伝学	32383295

要　旨

背景： 非アルコール性脂肪性肝炎（Non-alcoholic steatohepatitis: NASH）は、非アルコール性脂肪性肝疾患（Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD）の重症型で、肝脂肪の蓄積、炎症、線維化の進行を特徴とします。最近のデータでは、遺伝的感受性が NAFLD、NASH および NASH 関連肝硬変のリスクを高めることが示されている。

目的： NASH の遺伝について検討し、精密医学的アプローチによる治療の可能性について議論する。

方法： PubMed で検索し，関連文献を収集した。

結果： PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7, HSD17B13 の一塩基多型は，NASH の発症または進行と明らかに関連していた。これらの遺伝子変異は一般的であり、NAFLD、NASH、肝細胞がん（HCC）の発症に中等度から大の効果がある。これらの遺伝子は、脂質滴における脂質のリモデリング、肝の超低密度リポタンパク質（VLDL）の分泌、および de novo 脂質生成に関与している。PNPLA3 I148M 変異体（rs738409）の影響は大きく、対立遺伝子 1 個あたり、NAFLD のオッズが約 2 倍、NASH および HCC のオッズが約 3 倍になっている。肥満は PNPLA3 I148M と相互作用して肝脂肪量を増加させ、NASH の発症率を高める。PNPLA3 のアミノ酸 148 位のイソロイシンからメチオニンへの置換は、その脂質再構成活性を不活性化するが、PNPLA3 I148M の影響は、共有する補因子（CGI-58/ABHD5）の封鎖による別のリパーゼ（ATGL/PNPLA2）のトランス抑制に起因しており、肝脂肪分解および VLDL 分泌の低下をもたらしている。ホモ接合の PNPLA3 I148M ノックインの NAFLD モデルでは、標的となる PNPLA3 mRNA のノックダウンにより、肝脂肪沈着、炎症、線維化が抑制される。

結論： NASH の遺伝的・分子的理解が深まったことで、NASH に関連する特定の遺伝子の活性を調節することができる精密医薬品など、新たな治療法が生まれる可能性がある。