

## 肝臓病と $\alpha$ リポ酸

肝臓で解毒(デトックス)に重要な役割を演じているグルタチオンも、グルタチオンを再生する $\alpha$ リポ酸も肝臓で産生されているが年齢とともに生産が低下してくる。これらGSHとALAの産生低下は、解毒に関する肝予備力を低下させる最大の原因の一つである。

$\alpha$ リポ酸は肝臓のミトコンドリアで作られる脂肪酸で、ブドウ糖をTCAサイクルで回して細胞のエネルギーを生み出し、またダメージを受けたミトコンドリアのフリーラジカル・スカベンジャーを再生させて、ミトコンドリアを危機から救うが、重症肝疾患になると $\alpha$ リポ酸そのものの生産も低下して、広範な肝細胞の壊死を来す。

$\alpha$ リポ酸はフリーラジカルを消去して酸化ストレスを軽減する結果、NF $\kappa$ Bの活性化を抑制する。

- ① 慢性C型肝炎では、HCVのコア蛋白やNS5A蛋白の発現により酸化ストレスが誘導される。HCV蛋白によるミトコンドリア障害が長期間継続された肝細胞に加齢、アルコール、鉄沈着が加わることでさらなる酸化ストレスに暴露され、核DNA損傷が生じやすくなる。
- ② アルコール性肝障害においては、アルコール摂取により、ヒドロキシラジカル( $\cdot$ OH)などの活性酸素種が発生し、これがNF $\kappa$ Bを活性化して、TNF $\alpha$ 、インターロイキンなどの炎症性サイトカインが誘導されるため肝細胞で炎症が発生し、肝細胞の変性・壊死を来す。
- ③ NASHの場合 肝細胞にTGが溜まった状態であるNAFLDから、ここに炎症や線維化が生じてNASHになるステップにおいて、肝細胞内に過剰に存在するようになった脂肪酸を処理できなくなったミトコンドリアから、多量の活性酸素種(ROS)が産生されることが、NASHを引き起こす代表的な原因と考えられている。

(その他の要因としては、小胞体ストレス、悪玉アディポカイン、腸内細菌叢の変化、オートファジーの異常、飽和脂肪酸による炎症の惹起なども原因として関与すると考えられている。)

### ④ 中毒性肝障害(Berkson)

1. キノコ毒はフリーラジカルであるかまたはフリーラジカルに変換されうる。このフリーラジカルは肝細胞の細胞膜の脂肪成分を酸化して細胞膜にダメージを与える。
2. フリーラジカルを生成したキノコ毒は、RNAポリメラーゼ IIを破壊するため、タンパク質の生産が止まり、細胞死を招く。
3. フリーラジカルが大量に発生すると、ミトコンドリア内のグルタチオンを危険なレベルまで減少させ、ミトコンドリアに重大なダメージを引き起こす。ミトコンドリアの破壊は肝細胞死を招く。
4.  $\alpha$ リポ酸は、細胞内のNF $\kappa$ Bの活性化を阻止し、炎症反応を防ぐ上に、NF $\kappa$ Bが細胞質から核に入るのを阻止する。
5.  $\alpha$ リポ酸はまた、危険なレベルまで減少したグルタチオンをリサイクルすることによって十分な量まで増加させて肝細胞を回復させる。