

Original article

From fatty liver to steatohepatitis: Prevention by Glycated Stress Care

Yoshimasa Saito¹⁾, Hirotoishi Ebinuma²⁾, Yasuhiro Suzuki^{3,4)}, Mari Ogura^{5,6)}, Yoshikazu Yonei^{4,6)}

1) Division of Pharmacotherapeutics, Keio University Faculty of Pharmacy, Tokyo

2) Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, International University of Health and Welfare, Narita, Chiba

3) President, International University of Health and Welfare, Tokyo

4) Public Interest Incorporated Foundation: Isyoku-Dogen Research Foundation, Tokyo

5) Anti-Aging Medical Research Center/Glycative Stress Research Center, Doshisha University, Kyoto

6) Kyoto Bunkyo Women's University, Kyoto

Glycative Stress Research 2025; 12 (4): 156-176

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

単純脂肪肝から脂肪性肝炎 (MASH) へ：糖化ストレス (GS) ケアによる予防

齋藤義正¹⁾、海老沼浩利²⁾、鈴木康裕^{3,4)}、小椋真理^{5,6)}、米井嘉一^{4,6)}

1) 慶應義塾大学薬学部 薬学科 薬物治療学講座

2) 国際医療福祉大学医学部消化器内科

3) 国際医療福祉大学 学長

4) 公益財団法人 医食同源生薬研究財団

5) 京都文教女子大学

6) 同志社大学生命医科学部 アンチエイジングリサーチセンター／糖化ストレス研究センター

抄録

近年、日本では食生活の欧米化と身体活動量の低下によりメタボリックシンドロームが増加し、脂肪肝から MASLD (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: 代謝異常関連脂肪性肝疾患) およびその炎症・線維化進展型である MASH (Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis: 代謝異常関連脂肪性肝炎) への進展が問題となっている。脂肪性肝炎の進展には、糖化ストレス (glycative stress: GS) によるアルデヒド生成、NAD⁺不足、脂肪酸β酸化障害、ミトコンドリア機能低下が関与し、炎症・線維化を惹起する。特に、糖・脂質過剰摂取により生成される短鎖アルデヒドや、フマル酸を介した蛋白修飾 (succination) により、アディポネクチン低下や慢性炎症が進行する。さらに血糖スパイクに伴うアルデヒドスパークが、AGEs 生成とマクロファージ/クッパー細胞上 RAGE の活性化を通じて炎症を促進し、肝細胞障害を助長する。本研究では GS ケアを核とした予防戦略を提唱する。具体的には、「食育」「体育」「知育」の三位一体介入により、適正な栄養摂取、運動習慣の定着、行動変容支援を実践し、NAD⁺ 補充や高蛋白食によるアルデヒド

連絡先：齋藤義正 教授

慶應義塾大学薬学部 薬学科 薬物治療学講座

〒108-8392 東京都港区三田1丁目1-1

TEL: 03-5400-2681 (代表) e-mail: ysaito@keio.jp

共著者：海老沼浩利 ebinuma@me.com; 鈴木康裕 hiro-suz@ihwg.jp;

小椋真理 m-ogura@po.kbu.ac.jp; 米井嘉一 yyonei@mail.doshisha.ac.jp

Glycative Stress Research 2025; 12 (4): 156-176
本論文を引用する際はこちらを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

負荷軽減を図る。膵β細胞に対するGSケアによってインスリン生合成の円滑化を図り、プロインスリンが多い未成熟分泌顆粒の放出を減らすことで、インスリン抵抗性の改善を目指す。これらの総合的アプローチは、脂肪性肝炎の進展の抑制および肝・脳代謝健康の維持に寄与するものと期待している。

KEY WORDS: 脂肪性肝炎 (MASH: Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis Steatohepatitis)、血糖スパイク後アルデヒド生成連鎖 (アルデヒドスパーク)、インスリン抵抗性、NAD⁺不足、脂肪酸β酸化、糖化ストレス

背景

近年、日本では食生活の欧米化と身体活動量の低下によりメタボリックシンドローム (metabolic syndrome: MetS) が増加し、脂肪肝からMASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: 代謝異常関連脂肪性肝疾患) およびその炎症・線維化進展型である代謝異常関連脂肪性肝炎 (MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis) への進展が問題となっている。MASLD および MASH は、以前 NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) および NASH (non-alcoholic steatohepatitis) と呼称されていたが、NAFLD および NASH は「アルコールを飲まない人の脂肪肝」という消極的な定義であり、実際には、多くの患者は肥満・2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus: T2DM)・脂質異常・高血圧などの代謝異常を背景に持っていること、病態の本質が代謝異常であること、「Non-Alcoholic」という言葉が患者に対する誤解や偏見を生むなどの理由から、現在は MASLD および MASH という名称に変更している。

厚生労働省の資料によれば、1960年代から70年代にかけて、エネルギー摂取量の増加とともに、蛋白質、脂質の摂取量が増加し、炭水化物の摂取量は減少している (Fig. 1-a)¹⁾。1990年代になると、脂肪エネルギー比率は上昇し、炭水化物エネルギー比率は急速に減少し、1986年以降は、エネルギー摂取量は減少傾向にあると記載されている。一方、人口推移をみると、1986年以降は65歳以上の高齢者の数と割合が増加している (Fig. 1-b)。一人あたりのエネルギー摂取量減少については、エネルギー摂取量の少ない高齢者の影響は考慮に入れるべきであり、年齢調整を行えば「1986年以降はエネルギー摂取量が減少傾向」の表現は変わる可能性がある。

2010年以降はエネルギー摂取量、脂肪エネルギー比率、動物性脂肪比率は増加し (Fig. 1-c)、身体活動量の低下も顕著であることが特徴的である (Fig. 1-d)。その結果、MetS 罹患率が増えており (Fig. 2)²⁾、肝臓に目を向ければ脂肪肝が増え、さらには脂肪性肝炎への進展例も増えているのではないかと推測している。これらの課題を解決して国民の健康増進を達成することは、公的医療費を削減して将来の労働人口を確保するために極めて重要である³⁾。MetSは

糖化ストレス (GS) が強い状態である。本論文では、既報を踏まえて⁴⁾、GS緩和 (GSケア) を核とする脂肪性肝炎の進展予防法を提言する。

メタボリックシンドローム (MetS) と糖化ストレス (GS)

MetSは、内臓肥満、脂質異常症 (高中性脂肪血症)、アディポネクチン分泌低下、インスリン抵抗性亢進、耐糖能低下、食後高血糖を伴っており、アテローム性動脈硬化の主要リスク因子となっている⁵⁻⁷⁾。MetSはGSが強い代表的疾患である。インスリン補助作用を有するアディポネクチン分泌低下はインスリン抵抗性増大を招き、耐糖能は低下、食後高血糖を惹起する。八木らは、食後高血糖に続発して反応性が高いアルデヒド型ジカルボニル化合物 (3-deoxyglucosone: 3DG, glyoxal: GO, methylglyoxal: MGO) が生じること⁸⁾。その後の実験でグリセルアルデヒドやアセトアルデヒドなどの他のアセトアルデヒドも生じることから⁹⁾、血糖スパイク (140 mg/dL 以上のピークを持つ食後高血糖) に続発して多種類のアルデヒドが連鎖反動的に血中で生成されるという現象を「アルデヒドスパーク aldehydespark」という言葉で最初に紹介した¹⁰⁾。

MetS患者の血中には中性脂肪 (トリグリセリド) や遊離脂肪酸が多く含まれる。脂肪酸は酸化、喫煙、飲酒や他のアルデヒドと反応して脂質由来アルデヒドを生成する¹¹⁻²³⁾。その結果、細胞内外の蛋白質はアルデヒドによる攻撃を受けて修飾され、終末糖化産物 (advanced glycation endproducts: AGEs) に置き換わる。蛋白質以外の脂肪や遺伝子DNAもアルデヒドによる攻撃を避けることができない。

GSの本質はアルデヒドが過剰に生成される状態である。糖質由来アルデヒドにはGO、MGO、3DG、グリセルアルデヒド (glyceraldehyde: GA) などがある⁸⁾。脂質由来アルデヒドにはマロンジアルデヒド (malondialdehyde: MDA)、MGO、アクロレインなどがある²³⁾。さらに飲酒者や喫煙者ではアセトアルデヒドやタバコ由来アルデヒドが加わる。MGOは糖質および脂質の双方に由来する要注意アルデヒドである。

このように糖質や脂質の過剰摂取はGS増大を招き、身体の退行性変化を惹起することから、「糖と脂で体は壊れる」の表現は言い当て妙と言える。

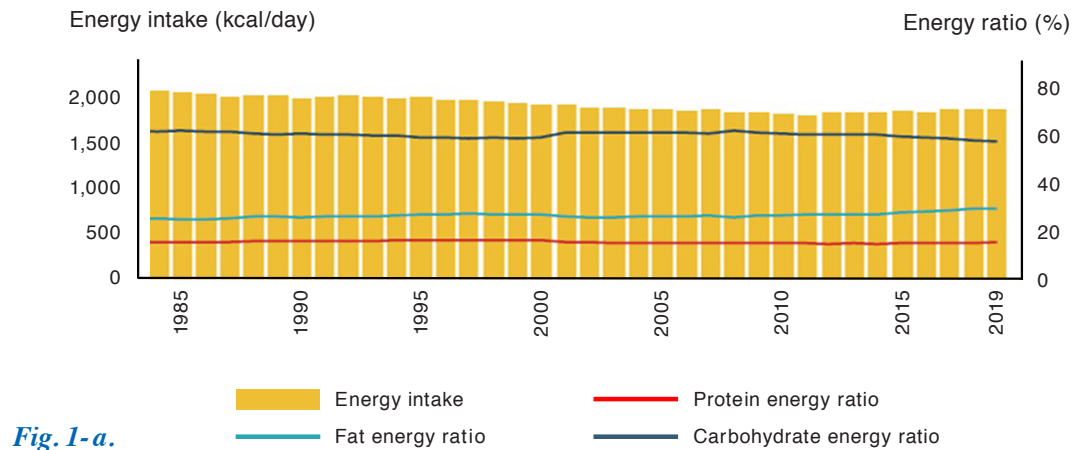


Fig. 1-a.

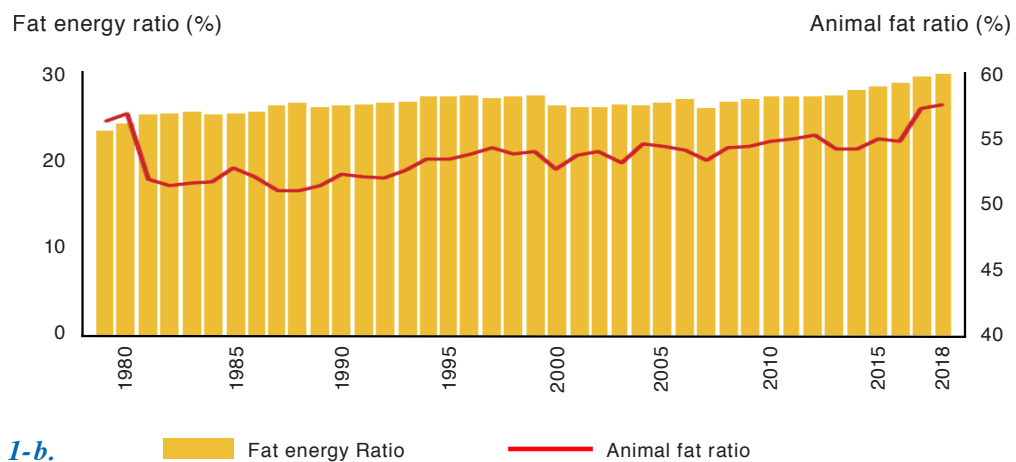


Fig. 1-b.

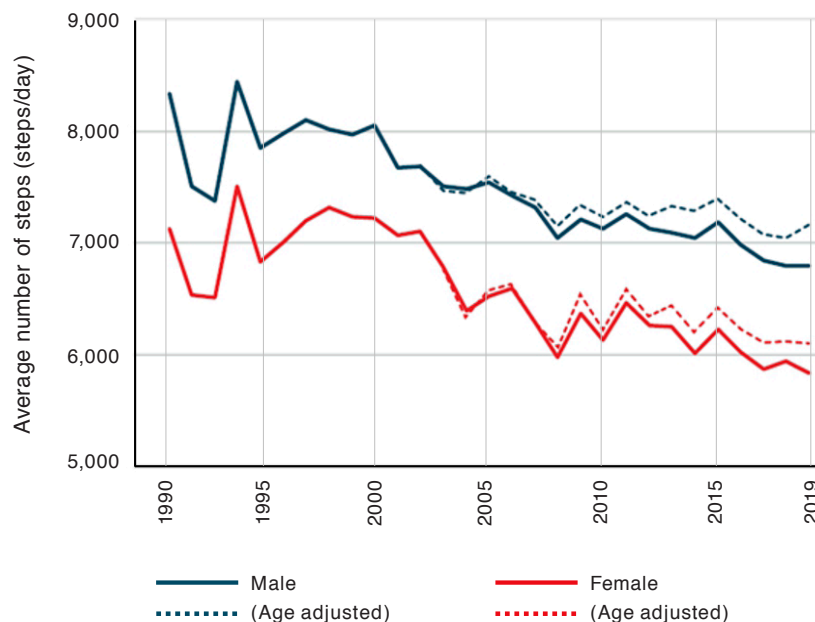


Fig. 1-c.

Fig. 1. Nutritional and health trends in Japan.

a) Trends in energy intake and nutrient composition (ages ≥ 1 year). Since 2008, both total energy intake and the fat-derived energy ratio have increased. **b)** Trends in average daily step counts (ages ≥ 20 years). “Healthy Japan 21 (Second Edition)” sets targets of 9,000 steps/day (men) and 8,500 steps/day (women) aged 20–64 years, and 7,000 steps/day (men) and 6,000 steps/day (women) aged ≥ 65 years. Current average step counts continue to decline and remain below targets. **c)** Trends in fat-derived energy ratio and animal-fat ratio (ages ≥ 1 year). Both the fat energy ratio and the proportion of animal fat have steadily increased. The recommended dietary fat energy ratio is 20–30% according to the “Dietary Reference Intakes for Japanese (2020 Edition).” Source: Ministry of Health, Labour and Welfare, “Changes in nutrition and health in Japan.” (Ref. 1)

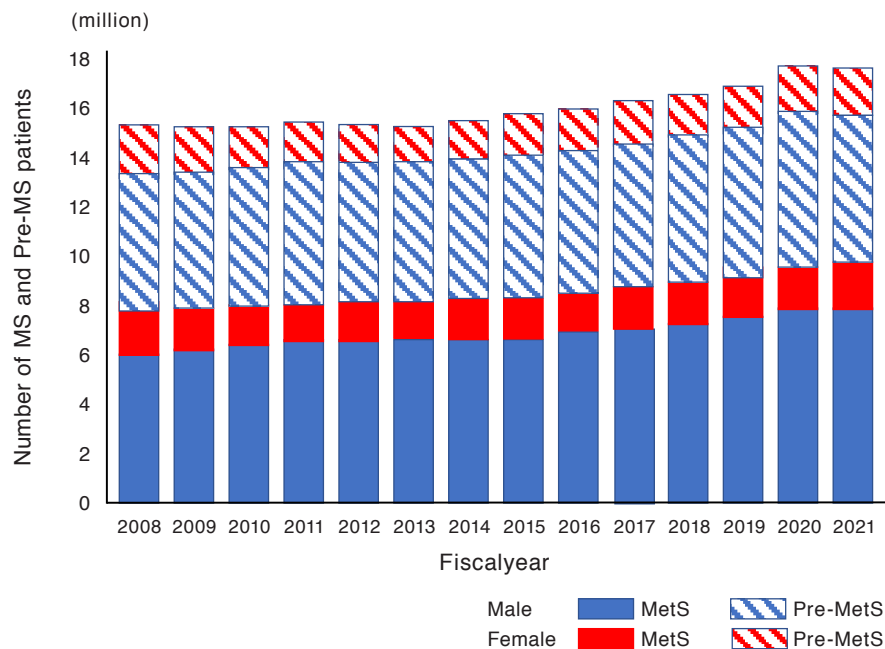


Fig. 2. Trends in the number of individuals with metabolic syndrome (including those at risk).

Source: Compiled based on the Ministry of Health, Labor and Welfare's "Status of Specific Health Checkups and Specific Health Guidance," the Ministry of Internal Affairs and Communications' Statistics Bureau's "Population Estimates (as of October 1, 2024)," and the Dai-ichi Life Research Institute report (Reference 2). MetS, metabolic syndrome.

ジカルボニル化合物とは、炭素と酸素が2つ二重結合 ($C=O$ 結合) で結合した化合物の総称である。アルデヒド、ケトン、カルボン酸、酸塩化物、酸臭化物、カルボン酸アミド、カルボン酸エステルなどの有機化合物が該当する。この中で短鎖のジカルボニル型アルデヒドはもっとも反応性が強く、生体内で毒性を発揮する²³⁾。糖質由来アルデヒドの代表 (GO, MGO, 3DG) がいずれもジカルボニル型アルデヒドであったため文献ではジカルボニル化合物と称される場合が多かった。しかし生体内糖化ストレス反応では「安定型ジカルボニル化合物ではない」アルデヒドの関与も重要であるため、アルデヒドの呼称を使用している。

脂肪性肝炎への進展と糖化ストレス (GS)

脂肪性肝炎は単純性脂肪肝に炎症と線維化が加わって形成される²⁴⁻²⁶⁾。動物実験で作成される「脂肪肝を伴わない純粋なアルコール性肝障害」はアセトアルデヒドが主要原因であり、炎症を伴うアルコール性肝炎、線維化を伴うアルコール性肝線維症、さらに進展すればアルコール性肝硬変を惹起する。ここに高脂肪食、運動不足が加わればアルコール性脂肪肝を形成する。同様に、アセトアルデヒド以外のアルデヒドが炎症、線維化、肝硬変を惹起する可能性は十分に考えられる。

単純性脂肪肝から脂肪性肝炎の進展過程にGSがどのように関与するかについて仮説を述べる (Fig. 3, 4)。肝組織のマクロファージやクッパー細胞の細胞表面にはAGEs

特異的受容体であるRAGEが発現しており²⁷⁻²⁹⁾、AGEsがRAGEに結合すると細胞内シグナルによって炎症性サイトカインの生成・分泌を促し^{30,31)}、炎症形成に寄与する。過剰のアルデヒドによってアルデヒド代謝酵素がフル活動となりNAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide) が消費される。NAD⁺/NADH比が低下する^{32,33)}。「NAD⁺不足」はTCA回路と脂肪酸 β 酸化の障害を惹起することから、脂肪性肝炎へ進展に大きく寄与することが予想される。

NAD⁺不足 (NAD⁺/NADH比の低下) はTCA回路の不調が重篤な影響を及ぼす (Fig. 5)³⁴⁻³⁶⁾。第一に回路の回転が円滑でなくなりATP産生が減少する。これは易疲労感として自覚症状として現れる。第二はフマル酸の上昇である。例えば、コハク酸が貝類のうまみ成分などで摂取されると、TCA回路に入って代謝を受ける。サクシニル-CoAは奇数炭素数の長鎖脂肪酸の β 酸化で生じる。 β 酸化によってアセチル-CoAとプロピオニル-CoAが得られ、さらにいくつかの過程を経てサクシニル-CoAに変換されてTCA回路に入る。高脂肪食によってTCA回路の「サクシニルCoA → コハク酸 → フマル酸 → リンゴ酸」の区間は流量過剰 (overflow) となる。コハク酸をフマル酸に変換するコハク酸脱水素酵素は電子伝達系の複合体IIを構成する重要な酵素である。コハク酸脱水素酵素は、動物によっては逆方向の反応を起こすことが知られているが、これはフマル酸量によるネガティブフィードバックというよりか、FAD⁺/FADH₂比に依存する。従って、低酸素や

FADH2不足に陥らない限り逆方向の反応を起こすことはないと考えられる。

フマル酸は酵素フマラーゼによってリンゴ酸に変換されるが、その先はNAD+が必要な反応であるため、先には進めない^{37,38)}。フマラーゼによる反応は可逆性であるため、リンゴ酸が増えるとリンゴ酸からフマル酸に転嫁され、フマル酸の増加が顕著になる。

アディポネクチン分泌への影響

アディポネクチン成熟蛋白質（通常244アミノ酸）では、リジン残基は16箇所、アルギニン残基は10箇所、システイン残基（SH基）は8箇所ある。これらは糖化修飾を受けやすい部位である。TCA回路生成物のフマル酸はシステイン残基と反応してS-(2-succinyl) cysteine (2SC)を生成する。脂肪細胞でアディポネクチンは、単量体から主にジスルフィド結合によって3量体や6量体を生成、さらに複雑な過程を経て、分泌されやすく活性の強い高分子型アディポネクチン（12量体以上）を生成する。低分子量型アディポネクチン（単量体や3量体）のSH基が2SCに置き換わった異常体は排除され、中分子量型（MMW）（6量体）や高分子量型（HMW）（12量体以上 [multimer]）の生成と分泌は低下する（Fig. 6）³⁹⁾。糖化修飾体も異常体として認識され排除されると予想される。その結果、血中アディポネクチンの組成は、HMWが低下する。健常者ではインスリン感受性改善に必須で生理活性が強いHMWの比

率が高く、肥満・T2DM者ではHMWが特異的に低下することから、HMW アディポネクチンの低下は、脂肪肝から脂肪性肝炎への進展を警鐘する指標となると思われる。

脂肪酸β酸化については既報⁴⁾で触れていないが、NAD+による酸化の段階は必須過程である^{40,41)}。NAD+不足によって脂肪酸のβ酸化が第2段階で停止すると、脂肪酸中間代謝物は、蓄積するか酸化されてアルデヒドに変化するか、いずれかの運命をたどる。脂肪酸中間代謝物の蓄積は、肝細胞の脂肪滴の形態異常や分布異常に関与する可能性がある。

線維化の機序については不明な点が多いが、DNA損傷とグルタチオン（glutathione: GSH）不足が線維化進展の誘因となる可能性が報告されている⁴²⁻⁴⁴⁾。

MGOは糖質ならびに脂質の両方に由来するアルデヒドであり、細胞毒性が高い。生物はMGOに対してグリオキサラーゼ（glyoxalase: GLO）系（GLO1およびGLO2複合体）を備えており^{45,46)}、GSHを補因子としてMGOを乳酸へと代謝する。MGOが過剰になるとGSHが消費され、GSH不足をきたす。GSHは主要な抗酸化物質であるため、活性酸素種（reactive oxygen species: ROS）やフリーラジカルとの反応によっても消費され、その結果として肝組織ではGSH欠乏状態が生じ、酸化ストレスは助長され脂肪性肝炎の進展を助長する。

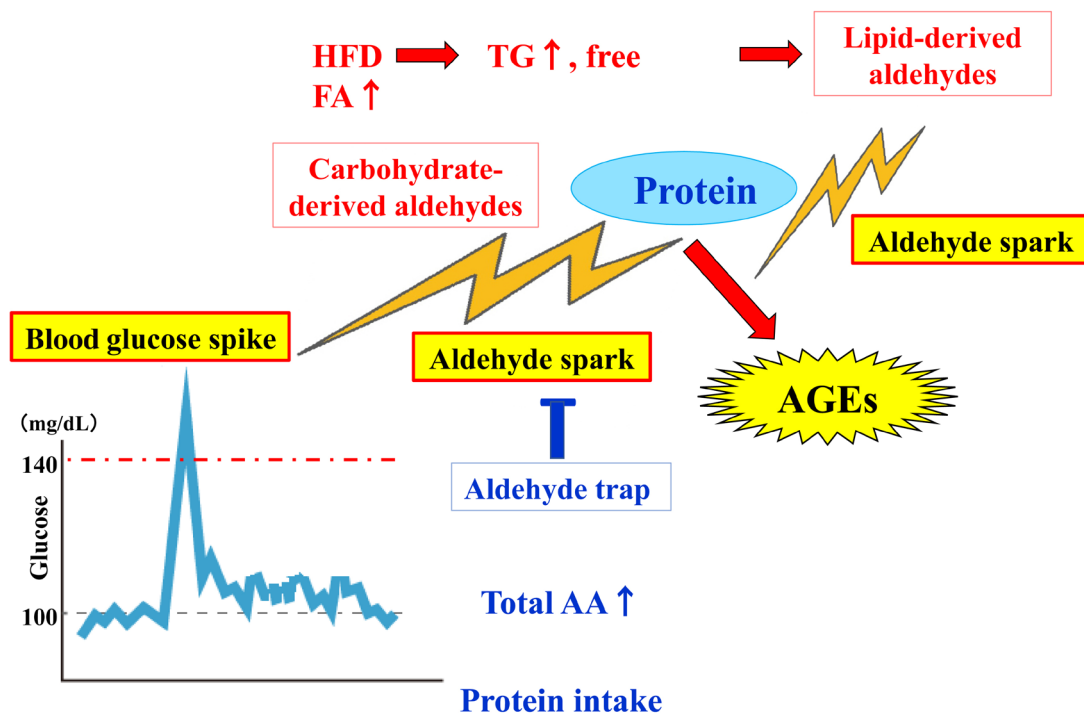


Fig. 3. Formation of sugar-derived and lipid-derived aldehydes.

Postprandial hyperglycemia (“blood glucose spikes”) induces a chain reaction producing short-chain sugar-derived aldehydes. These aldehydes further react with free fatty acids, generating lipid-derived aldehydes (“aldehyde sparks”). Amino acids trap aldehydes and mitigate toxicity. HFD, high fat diet; TG, triglycerides; AGEs, advanced glycation endproducts; AA, amino acids; FA, fatty acids

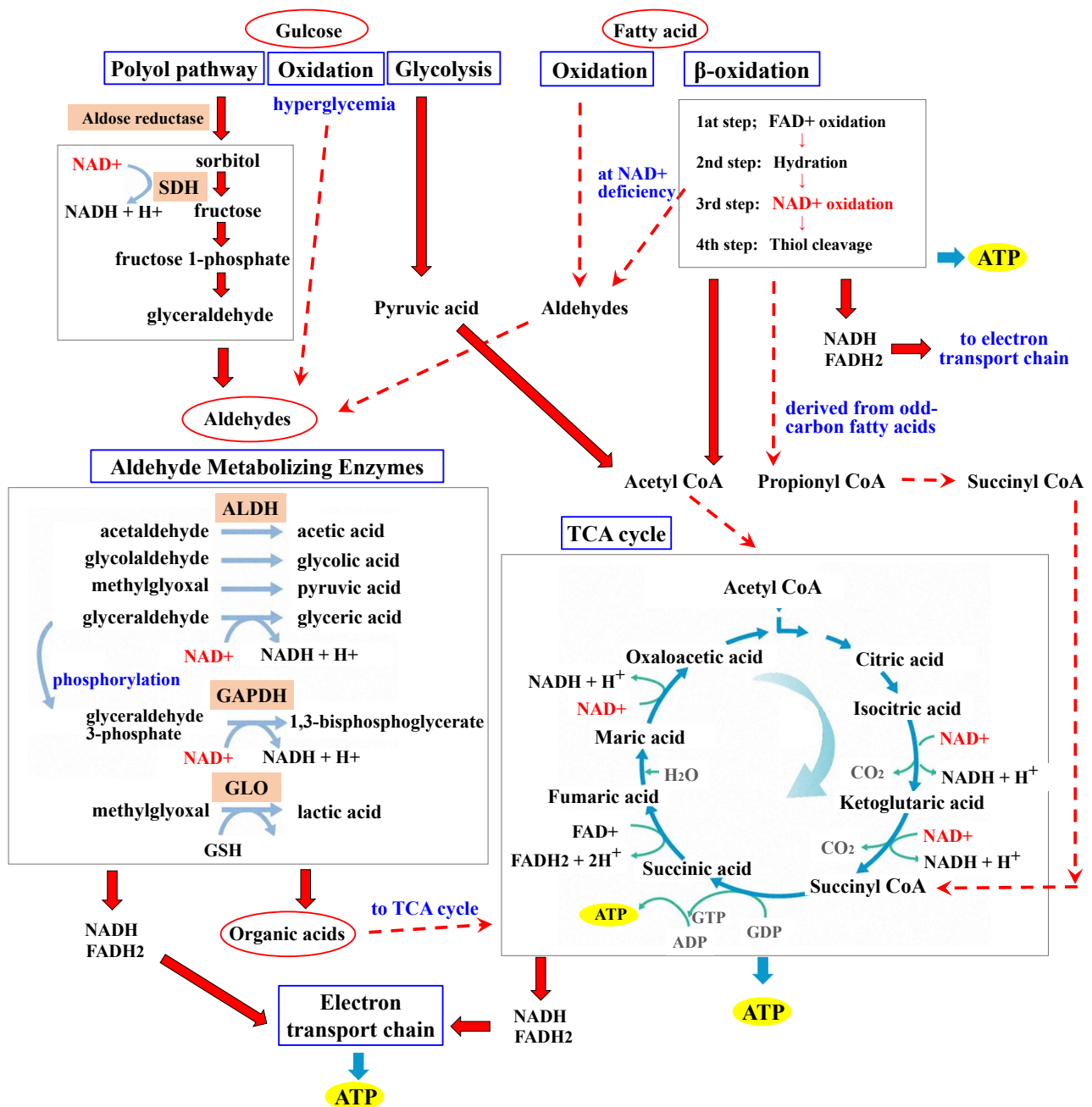


Fig. 4. NAD⁺ consumption and its effects in glucose and lipid metabolism.

Excess carbohydrates activate the polyol pathway, while fatty acid β-oxidation and glycation stress overload metabolic enzymes (ALDH, GAPDH), accelerating NAD⁺ consumption and decreasing the NAD⁺/NADH ratio. This disrupts the TCA cycle and increases the NADH burden on the electron transport chain, enhancing ROS production. NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, reduced NAD⁺; FAD, flavin adenine dinucleotide; FADH₂, reduced FAD; SDH, sorbitol dehydrogenase; TCA, tricarboxylic acid; ALDH, aldehyde dehydrogenase; GAPDH, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; GLO, glyoxalase; GSH, glutathione; ATP, adenosine triphosphate; ADP, adenosine diphosphate; GTP, guanosine triphosphate; GDP, guanosine diphosphate; acetyl CoA, acetyl coenzyme A; ROS, reactive oxygen species.

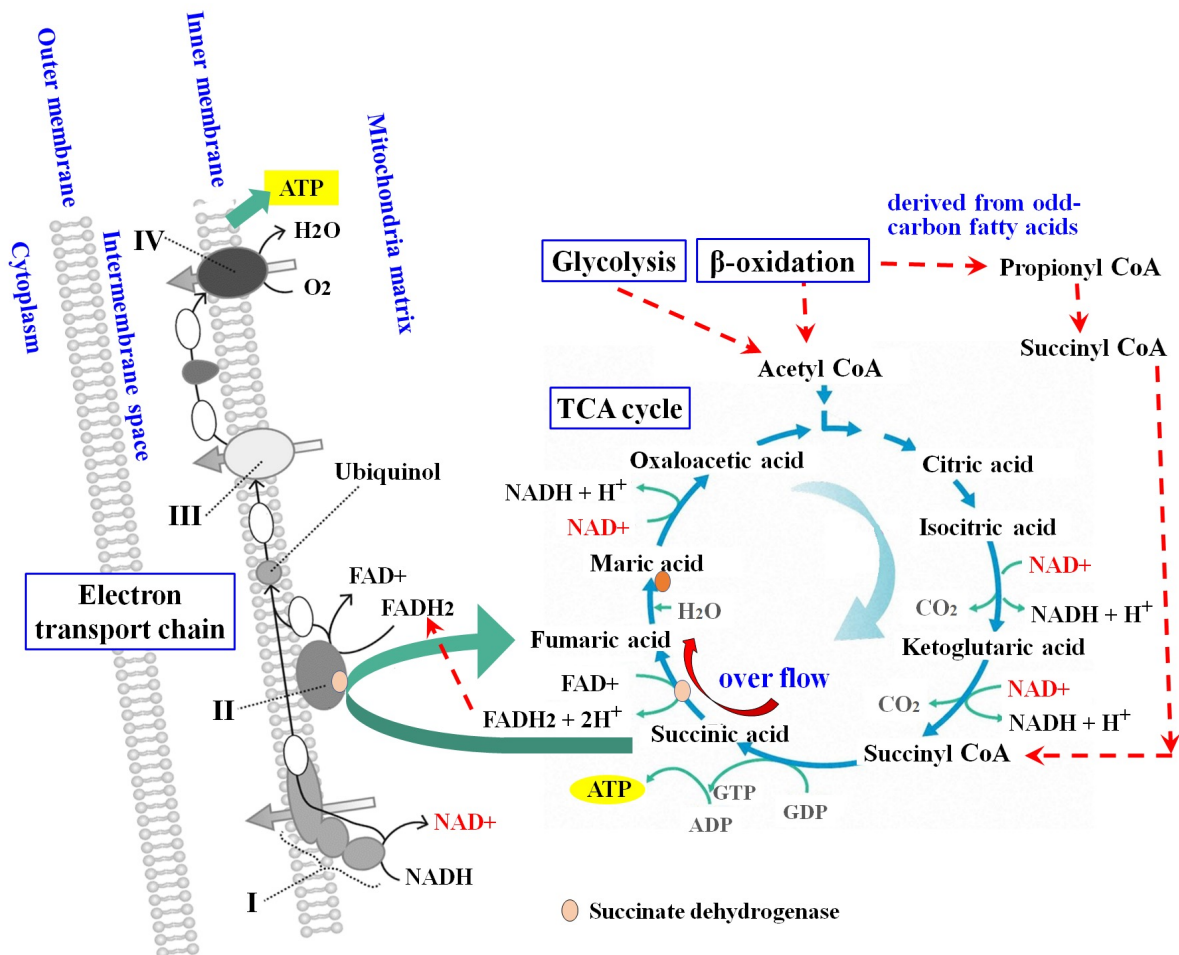


Fig. 5. TCA cycle dysfunction and fumarate accumulation.

Even-chain fatty acids produce acetyl-CoA, and odd-chain fatty acids produce propionyl-CoA and succinyl-CoA, which enter the TCA cycle. Succinate dehydrogenase (Complex II) in the inner mitochondrial membrane converts succinate to fumarate while producing FADH₂, which donates electrons to ubiquinone. Under NAD⁺ deficiency, succinate dehydrogenase remains active as long as FADH₂ is available, leading to fumarate accumulation. Abbreviations as in Fig. 4.

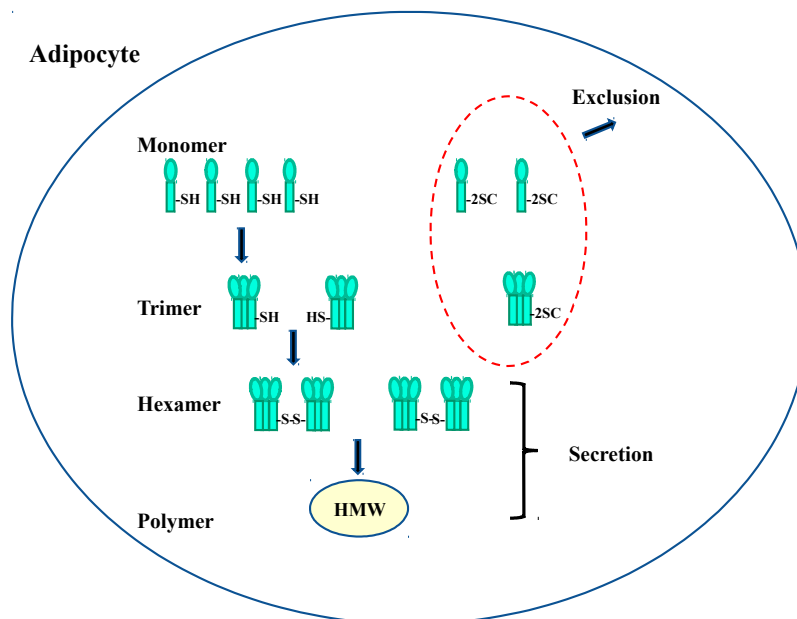


Fig. 6. Fumarate-mediated modification of adiponectin and reduced HMW multimer secretion.

Adiponectin monomers fold in the ER to form trimers, which assemble into hexamers and high-molecular-weight (HMW) multimers for secretion. Increased fumarate modifies cysteine residues to 2SC, preventing multimer formation and leading to impaired secretion of HMW adiponectin. Modified from Nagai R et al., J Biol Chem 2007 (Ref. 47). ER, endoplasmic reticulum; 2SC, S-(2-succinyl)cysteine; HMW, high-molecular-weight.

フマル酸増加の脂肪性肝炎への関与

MetS進展において重要な役割を果たす脂肪細胞における翻訳後修飾を解析したところ、ミトコンドリア機能障害に伴い生成が増加したフマル酸がシステイン残基と反応し、S-(2-succinyl)cysteine(2SC)が生成する“succination”現象が進行することが初めて報告された⁴⁷⁻⁴⁹⁾。既にフマル酸は免疫代謝的な炎症反応を惹起することが知られており、細胞内でヒポキシア誘導因子(hypoxia-inducible factors: HIF-1 α)の安定化や炎症性サイトカイン発現を誘導する⁵⁰⁾。ただし、フマル酸自体は代謝・拡散が速いため臨床的なバイオマーカーとして利用することは困難である。糖尿病モデルラットでは骨格筋および脂肪組織に2SC修飾蛋白質が蓄積⁵¹⁾、ヒトでは慢性気道炎症(chronic obstructive pulmonary disease: COPDや喘息)⁵²⁾においても2SC修飾蛋白質の関与が報告されている。さらに、脂肪肝から脂肪性肝炎の進展過程には、TCA回路中間代謝物(例えばfumarateやsuccinate)およびミトコンドリア代謝異常が関与している可能性があり、それに対する介入が今後の治療的課題となる⁵³⁾。

NAD⁺不足の原因

体内でのNAD⁺の生成能力低下は、加齢に伴う合成系酵素(nicotinamide phosphoribosyltransferase: NAMPT、nicotinamide mononucleotide adenyltransferase: NMNATなど)の活性低下と発現低下が根本的な原因である^{54,55)}。NAD⁺はビタミンB₃(ナイアシン)などを材料に体内で合成されるので、材料不足もNAD不足の原因になる。これはNAD⁺絶対量の低下につながる。一方でNAD⁺消費の増加もNAD⁺不足の原因となる。NAD⁺は脱水素酵素によるアルデヒド代謝、脂肪酸の β 酸化、ポリオール系路におけるグルコース代謝で消費されNADHとなり、NAD⁺/NADH比が低下する^{4,53)}。これに対してはGSケア(糖化ストレス緩和)が重要である。

これまでNMN(nicotinamide mononucleotide)を用いた動物実験で、脂肪肝改善・肝炎/炎症抑制・線維化抑制などを示唆し、単純性脂肪肝から脂肪性肝炎への進展予防に関連がある報告がある。NMNは脂肪肝モデル動物において、肝臓NAD⁺レベルを上昇させ、脂質代謝改善・ミトコンドリア機能回復・炎症抑制をもたらすことが複数の研究で示されている⁵⁶⁻⁶⁰⁾。Shiらは、肥満マウスで肝脂肪蓄積が軽減し酸化的代謝が改善することを報告した⁵⁶⁾。Liらの研究でも肝炎・脂肪化(steatosis)が減少し、肝機能マーカー改善が認められた⁵⁷⁾。Hongらはミトコンドリア生合成亢進を介して代謝異常の改善を示し、脂肪肝進展抑制を支持した⁵⁸⁾。YoonらはNMNがインスリン抵抗性や肝脂肪蓄積、炎症指標を改善することを示し⁵⁹⁾、同様にLongも高脂肪食によるインスリン抵抗性・脂肪肝を改善し、肝NAD⁺代謝の回復を報告した⁶⁰⁾。総じて、NMNは脂肪肝の発症・進展に関与する脂質蓄積、炎症、インスリン抵抗性を多面的に改善し、脂肪性肝炎の進展予防の可能性を示唆する。

インスリン抵抗性と糖化ストレス

T2DM初期には、血糖上昇を補うために β 細胞が過剰にインスリンを分泌する。この状態では高インスリン血症を呈し、一時的に血糖は正常に保たれる。しかし、慢性的な過食や肥満によりインスリン抵抗性が増悪すると、 β 細胞への負担が限界に達し、次第にインスリン分泌が追いつかなくなる。 β 細胞ではインスリンの生合成の段階から糖化ストレス(アルデヒド過剰)の影響を受けている。

インスリン生合成は、プレプロインスリンと呼ばれる前駆体の合成から始まる。プレプロインスリンは、アミノ末端にシグナル蛋白をもち、小胞体内腔へ移行、シグナル蛋白が除去されるとプロインスリンとなる。プロインスリンは小胞体内で、A鎖とB鎖間に3本のジスルフィド結合(S-S結合)を形成して三次構造をとる。この構造形成はインスリンの生理活性に不可欠である。プロインスリンは小胞体からゴルジ体へ移行し、分泌顆粒に取り込まれる。分泌顆粒内では酸性環境下でプロホルモンコンバーターゼ(PC1/3: prohormone convertase 1/3)およびプロホルモンコンバーターゼ2(PC2)が働き、さらにカルボキシペプチダーゼE(carboxypeptidase E: CPE)によって、Cペプチドが切除され、インスリンが形成される(Fig. 7)^{61,62)}。

未熟分泌顆粒はプロインスリンを多く含むが、成熟の過程でインスリンの割合が増え、成熟顆粒ではほとんどがインスリンへと変換される⁶³⁾。切断部位の近傍にはリジンとアルギニンが配置されており、アミノ残基が糖化修飾されると、ペプチド分解酵素(ペプチダーゼ)に対して難分解性をきたすため、残存するプロインスリン量が増えインスリン合成量は減少する⁶⁴⁾。その結果、未熟分泌顆粒が増加する。

グルコース刺激に応答して β 細胞から分泌顆粒が放出される。健常者では大部分が成熟顆粒であるが、糖化ストレスが強い状態では未成熟顆粒の分泌割合が増えるため、血中ではインスリンに対するプロインスリンの比率が増加する。日本人のプロインスリン濃度は健常者(5.8 $\pm$ 3.3 pmol/L)、耐糖能障害者(9.5 $\pm$ 6.9 pmol/L)、T2DM患者(12.6 $\pm$ 7.5 pmol/L)とある⁶⁵⁾。

通常の検査では免疫反応型インスリン(IRI)を測定するのでプロインスリンとの交差反応があり、純粋なインスリン濃度とは異なる。プロインスリンは健常者では空腹時IRIの10~20%を占めるが、T2DM患者では50%に達することもある⁶⁶⁾。

一方で、インスリン自体も糖化修飾を受ける。T2DM患者における血中の糖化インスリンの割合は空腹時でIRIの約9%とされ、食後には約28%に上昇する⁶⁷⁾。プロインスリンの増加は糖化インスリンもインスリン活性(グルコースを細胞内に取り込む作用)はない^{67,68)}。グルコース刺激インスリン分泌の経時変化をFig. 8のように推定した。糖化ストレスはインスリン抵抗性を亢進させる大きな原因となっている(Fig. 9)。

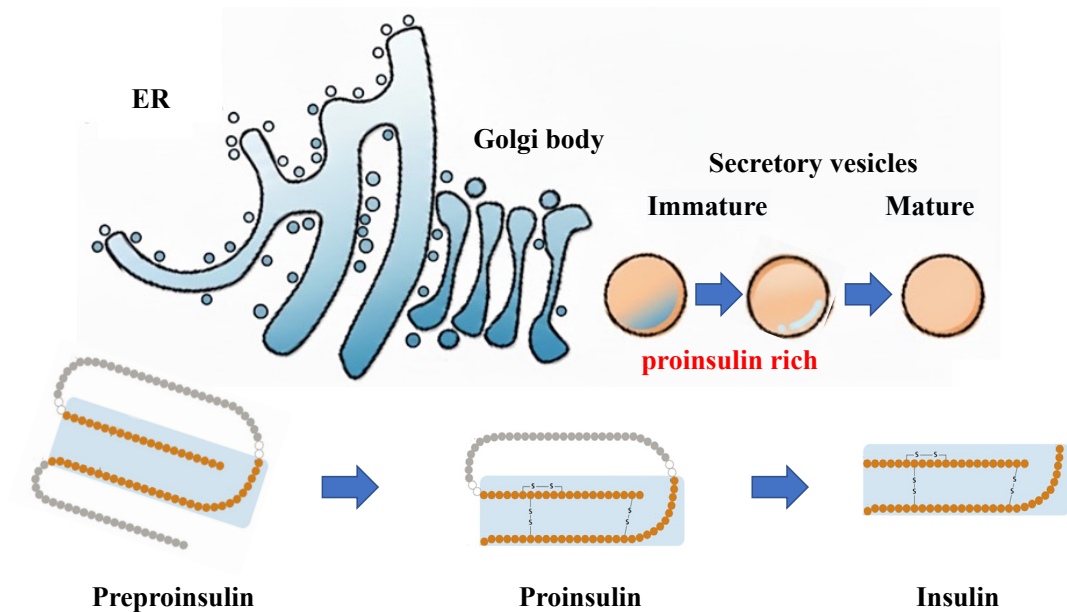


Fig. 7. Insulin biosynthesis in pancreatic β cells.

Under severe glycation stress, insulin undergoes aldehyde modification during biosynthesis. This modification impairs the conversion of proinsulin to insulin within secretory granules, resulting in an increased proportion of immature granules rich in proinsulin during glucose-stimulated secretion. ER, endoplasmic reticulum.

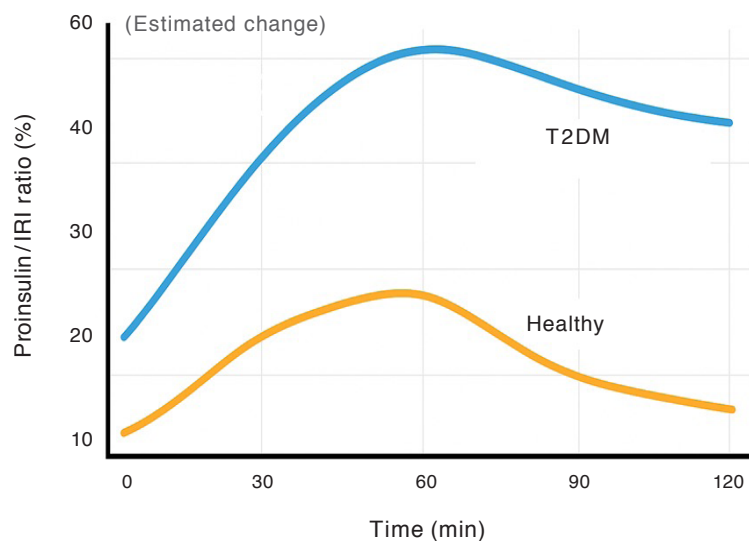


Fig. 8. Estimated time course of glucose-stimulated insulin and proinsulin secretion.

Based on previous reports⁶⁵⁻⁶⁷⁾, this graph was estimated to predict what would happen if approximately 75g of glucose was ingested. As insulin secretion approaches its peak, immature secretory granules increase, and the proportion of proinsulin increases. Even after the peak, immature secretory granules are expected to remain dominant, with proinsulin remaining at a high level in T2DM. Support was provided by ChatGPT and Gemini for the creation of this graph. T2DM, type 2 diabetes mellitus.

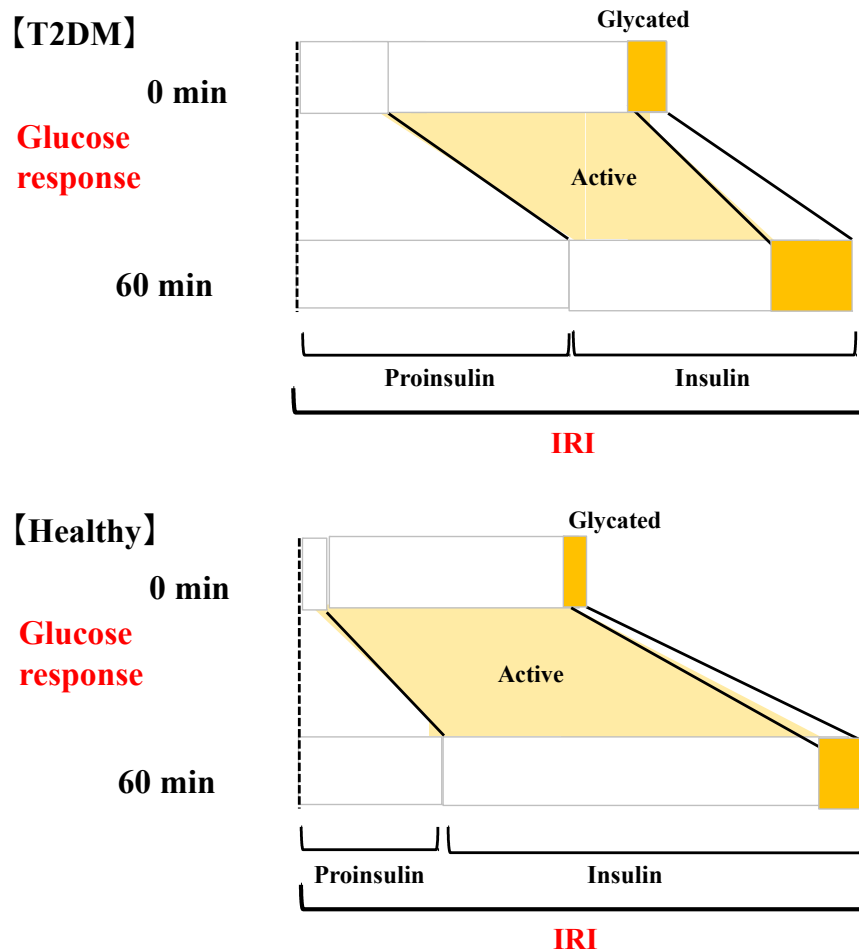


Fig. 9. Conceptual changes in glucose-stimulated insulin secretion.

Predictions at baseline and 60 minutes after glucose ingestion are shown. The proinsulin/IRI ratio was assumed to increase from ~20% to ~40% in T2DM and from ~10% to ~20% in healthy individuals. The glycated-insulin/insulin ratio was assumed to be 9% vs. <3%, respectively. The 60-minute IRI was expressed as the same value for both T2DM and healthy controls. In early T2DM, the glucose-stimulated response of β cells is predicted to show excessive insulin secretion in the early stages, but to show hypoinsulin secretion in the mid- to late stages. IRI, immunoreactive insulin, T2DM, type 2 diabetes mellitus.

指導の目安

体型については、食事制限よりも身体運動を主眼において是正することが望ましい⁶⁹⁻⁷¹⁾。食後高血糖（血糖スパイク）はアルデヒドスパークを惹起するため、食事量・栄養バランスの調整に加え、よく噛む、ゆっくり食べる、朝食欠食を避けるなどの食育を併用することが重要である⁷²⁻⁷⁶⁾。脂質異常症の是正については、必要に応じて医薬品を用いる。血中アルブミン値などを参考にして蛋白質不足が疑われる場合には、適正な蛋白質摂取を目指す必要がある。血中アミノ酸にはアルデヒドトラップ作用が報告されており⁷⁷⁻⁷⁹⁾、血糖スパイクのピーク値が同程度であっても、血中総アミノ酸濃度が高い者では、アルデヒドスパークが緩和される可能性がある。従って、MetS予防段階では蛋白質不足にならないよう注意し、MetS治療においては、健常者の血漿総合アミノ酸濃度（2～3 mmol/L）を目安にして⁸⁰⁻⁸²⁾、高蛋白食（蛋白質量：総エネルギーの（15-25%）を推奨する。

予防法の提案

これまで単純性脂肪肝から脂肪性肝炎への進展を制御するために様々な手法が試みられてきた。実験成績も臨床成績も「抗酸化物質の投与だけでは阻止できない」との声があがっている⁸³⁻⁸⁵⁾。ここでは糖化ストレスについての最新概念を取り入れた新たな予防法を提案する。推奨する数値目標を **Table 1** に示す。

耐糖能の指標として、食後高血糖を抑えることを重視した。血糖スパイクがアルデヒドスパークを発生させ、脂肪酸の存在がそれを助長し、アミノ酸の存在がそれを緩和することをしっかりと念頭におくべきである。GSケアの実践によりインスリン抵抗性はおのずと改善すると予想される。目標項目ごとに、上流か下流にあるのか、前後関係や時間関係の流れを意識すると良いであろう。

Table 1. GS care numerical goals.

GS Care Numerical Goals

[Body Type]

Waist circumference: Men: Less than 85 cm; Women: Less than 90 cm
BMI 21-24

[Blood Tests]

Postprandial Hyperglycemia: Less than 140 mg/dL
ΔCmax Less than 40 mg/dL

Insulin Resistance:

Fasting insulin (IRI) Less than 5 μU/mL
 Proinsulin/IRI ratio Less than 15 %
 Adiponectin (HMW) Men: 6 μg/mL or greater; Women: 9 μg/mL or greater

Dyslipidemia:

TG Less than 150 mg/dL
 LDL-C Less than 140 mg/dL
 Free fatty acids (NEFA) 0.2-0.5 mmol/L

Protein Intake Goal:

Plasma total amino acids 3.0-4.0 mmol/L

These values represent levels of free fatty acids (FFA or NEFA) transported bound to albumin in the blood. These fatty acids are released when triglycerides are hydrolyzed by lipase in adipose tissue and are used as an energy source in the liver and muscles. The targets reflect the fact that MetS patients exhibit chronically elevated NEFA concentrations (0.7-1.0 mmol/L or higher). While the general reference range for plasma total amino acids is 2.3-3.5 mmol/L, the table shows values based on the top quartile (estimated). GS, glycativ stress; MetS, metabolic syndrome; BMI, body mass index; ΔCmax, increment from the preprandial blood glucose level to maximum blood glucose concentration (Cmax) after starting a meal; IRI, immunoreactive insulin; HMW, high-molecular-weight form; TG, triglycerides; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; FFA, free fatty acids; NEFA, non-esterified fatty acids.

「体育」「食育」「知育」三位一体による進展制御

I. 食育 — 糖と脂の調和を意識した生活習慣

単純性脂肪肝から脂肪性肝炎へ進展する要因として、糖化ストレス (glycative stress) の関与は極めて大きいと考えられる。糖質・脂質の不適切な摂取はアルデヒドを過剰に生成させ、肝臓組織に炎症と線維化をもたらすのみならず、HMW アディポネクチン分泌低下やインスリン抵抗性の増大といった脂肪性肝炎に関連する病態を悪化させる。

アルデヒド負荷が加わると、ALDH・GAPDH による代謝に伴って NAD⁺ 消費が増加し、NAD⁺/NADH 比が低下する。その結果、脂肪酸β酸化、TCA 回路、電子伝達系の機能低下を招き、NAD⁺/NADH 比の低下により電子伝達系に NADH 負荷が加わり ROS 産生が亢進する^{86,87)}。酸化ストレスの亢進により、グリオキサラーゼ系を介した GSH 消費が高まり、不足状態に陥る。したがって、GSH を含む抗酸化物質の補充のみでは不十分であり、NAD⁺あるいはその前駆体 (NMN、ナイアシン等) の補給が必須であると考えられる。

体内でのアルデヒド産生には、食後高血糖 (血糖スパイク) に続発する糖質由来アルデヒドの連鎖的生成 (アルデヒドスパーク) の寄与が大きく、高脂肪食により血中遊離脂肪酸が高値を示すと、アルデヒドスパークはさらに亢進する。これに対し、適正な蛋白質摂取によって血中総アミノ酸濃度を維持することは、アミノ酸のアルデヒドトラップ作用によりアルデヒドスパークを緩和させる効果がある。

アルデヒドと蛋白質アミノ酸残基との反応が AGEs 生成の契機となる。様々な食品に AGEs 生成抑制作用を有する機能

性成分が含まれている。アミノグアニジン (aminoguanidine: AG) を基準として食品中成分量を AG 当量で示し、AG 当量の高い食材を提案した「抗糖化レシピ」が作成されている⁸⁸⁾。AG 当量が高い食材中心の食生活を継続することで、体内の蛋白質 AGE 化修飾の流れを少しでも遅らせることができるのではないかと、現在研究を進めている。

予防の基本は適正なカロリーと栄養バランスの維持である。標準体重 60 kg の場合、1 日約 2,100 kcal を目安とし、栄養比率は蛋白質 15～20 %、脂質 25～30 %、炭水化物 55～60 % を理想とする。

GBD 疫学調査の結果を参考に超過死亡率を高めない食品摂取を推奨している (Table 2)⁸⁹⁾。

蛋白質 (15-22 %) : 畜肉以外の蛋白源の多様性 (魚介、大豆類、ナッツ類、乳製品など) を図る。動物性脂肪の割合を減らす。

脂質 (25-30 %) : 多価不飽和脂肪酸、魚介オメガ 3 脂肪の割合を増やす。

炭水化物 (55-60 %) : 食物繊維、全粒穀物の割合を増やす。加糖飲料を減らす。アルコールのカロリーはここに含める。

血糖スパイクの予防には、食事をよく噛み、ゆっくり食べ、朝食を欠かさないことが重要である。また、アルコール摂取や喫煙はアルデヒド負荷を増すため、極力控えることが望ましい。

Table 2. Proportion of excess mortality related to diet: Results of the GBD epidemiological survey.

Risky Foods	Recommended intake	Excess mortality rate (estimated %: Japan)			
Risks of inadequate intake		Cardiovascular	Cancer	T2DM	Total
Fruits	200 ~ 200 g/day	3.6	1.2	6.0	1.4
Vegetables	280 ~ 320 g/day	0.9	0.1		0.2
Legumes	90 ~ 100 g/day	2.4			0.6
Whole grains	140 ~ 160 g/day	5.6	2.1	4.6	2.2
Nuts & seeds	10 ~ 19 g/day	3.2		2.8	0.8
Milk	360 ~ 500 g/day		2.4		0.8
Calcium	1.06 ~ 1.1 g/day		2.0		0.6
Dietary fiber	21 ~ 22 g/day	2.7	0.3	3.0	0.8
PUFA	7 ~ 9 % of total energy intake	0.9			0.2
Ω-3 Fatty acids	430 ~ 470 mg/day	1.4			0.4
Risks of excessive intake					
Sodium	1 ~ 6 g/day, 24 hour urine	7.9	1.1		2.7

Both men and women, ages 25 and older, 2019 estimates. GBD, Global Burden of Disease. Source: Shoichiro Tsugane. What is a diet that contributes to maintaining health? Current evidence. Food and Science 2022. Reference 89.

II. 知育 — 動機付けと行動変容を支える認知的支援

生活習慣改善を継続するには、「動機付け」に基づく行動変容が不可欠である。食事指導や運動療法の実践には「やる気」を引き出す支援が必要であり、その意味で「知育」は三位一体の中でも中核をなす。モチベーションを損なう最大の要因は心身ストレスであり、十分な休養と睡眠が確保されているかを確認することが重要である。

動機付けを成功させるためには、医療者が患者に寄り添い、信頼関係を構築することが前提である。患者が疾病の経過や将来像を理解し、「今の生活を続けた場合の5年後」を具体的にイメージできるよう支援することが有効である⁹⁰⁻⁹²。

特に動物性脂肪依存がある場合、さらなる摂取欲求が高まり、内臓脂肪の喪失を恐れるかのように運動を拒む傾向が見られる。動物性脂肪依存は意志の問題ではなく、脳内報酬系と代謝系の神経適応により維持される状態である⁹³⁻⁹⁵。

飽和脂肪酸は脳のドーパミン報酬系(VTA-NAc-PFC経路)を強く刺激し、摂食行動を強化する^{96,97}。一方、過剰摂取が続くとドーパミンD₂受容体の感受性が低下し、より多くの脂肪摂取を求める「報酬閾値の上昇」= 脂肪依存が生じる^{98,99}。この機構はニコチンやアルコール依存と同様である。

高脂肪食によるレプチン抵抗性・インスリン抵抗性の進行は、満腹シグナルの伝達障害を引き起こし、過食・肥満・脂肪肝の進展を加速させる¹⁰⁰⁻¹⁰²。したがって、食育・体育が実践できない背景には「意志の弱さ」ではなく、メタボ報酬系の生物学的反応があることを理解し、この観点から統合的支援を行うことが肝要である。

メタボ報酬系における悪循環の経路

高脂肪食 → ドーパミン放出 → 快感・依存形成

脂質過剰 → NAD⁺消費 → 脂肪酸β酸化低下・肝脂肪蓄積

肝脂肪蓄積 → 脂肪酸由来アルデヒド生成 → 酸化・糖化ストレス
炎症・インスリン抵抗性 → 報酬系過敏化・さらなる摂食行動

治療・予防の実践的対策

食事構成の見直し(植物性脂肪・オメガ3脂肪酸比率の向上
運動によるドーパミン系リセット(BDNF上昇、D₂受容体回復)

NAD⁺前駆体(ナイアシン、NMN等)の補充

抗酸化・抗糖化栄養(GSH、ビタミンC・E)の補給

米糠油成分γ-オリザノールの活用(脂質代謝・自律神経調整効果)

AGEs生成抑制をめざした食事(抗糖化レシピ)

III. 体育 — 筋肉を動かし悪循環を断つ

メタボ報酬系におけるドーパミン代謝異常をリセットするために、運動は必須の治療的刺激である。運動は腹側被蓋野(VTA)-側坐核(NAc)経路を中心とした中脳辺縁系ドーパミン神経の可塑性を回復させ、報酬系の再活性化をもたらす^{103,104}。

中強度の有酸素運動は脳由来神経栄養因子(BDNF: Brain-derived neurotrophic factor)の発現を促進し、VTAおよびNAcにおけるドーパミン神経樹状突起の再形成を誘導する^{105,106}。BDNFはシナプス形成を支える可塑性分子であり、報酬回路の過敏化を抑制し、依存的摂食や脂質嗜好行動の改善に寄与する^{107,108}。

運動により増強されるドーパミン放出は、ドーパミンD₂受容

体感受性を回復させ、高脂肪食や糖依存による報酬閾値の上昇を正常化する作用をもつ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾。この過程には、ミトコンドリア代謝の改善、NAD⁺/NADH比の是正、ならびにAMPK・PGC-1 α 経路の活性化が関与している。運動は単なるカロリー消費ではなく、「脳-筋-代謝系の統合的再学習 (metabolic reward system retraining)」を促す生理的再調整である。

一方、運動介入が遅れると筋蛋白質の糖化や酸化修飾が進行し、ミオシン・アクチンの架橋変性による筋収縮力低下が起こる¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾。これにより「ダイナペニア (筋力低下)」が進行し、運動による代謝改善効果が現れにくくなる¹¹¹⁻¹¹⁴⁾。筋機能の低下はインスリン抵抗性を悪化させ、さらに糖化ストレスを高めるという悪循環 (運動抵抗性) に陥る。AGEsの筋肉内蓄積はミトコンドリア障害やカルシウム代謝異常を引き起こし、筋再生能を抑制する。

これを防ぐには、早期に始める中強度持続運動 (30～40分/日、週5回程度) が有効である^{69, 102, 105)}。このレベルの運動はBDNF^{105, 116)} およびイリシン (irisin)^{117, 118)} の分泌を増強し、筋由来マイオカインを介して^{116, 119)}、肝臓や脳への代謝シグナルを最適化する。また、運動に伴う抗糖化・抗酸化応答 (Nrf2経路活性化) は、脂肪性肝炎の進展の根底にある糖化ストレスを緩和させる。

したがって、脂肪性肝炎の予防は単なる食事制限ではなく、「食育」「知育」「体育」の三位一体で取り組むべき総合的課題である。糖化ストレスの理解と、糖・脂・運動・学びのバランスを保つことこそが、肝と脳の健康を守り、長寿を支える鍵となる。

悪性サイクルの存在とその制御

単純性脂肪肝から脂肪性肝炎への流れを加速する悪性サイクルの存在がある。悪性サイクルについて理解した上で、阻止する方法を考える必要がある。これまでは「ROS産生」で済ましていた事項にアルデヒドに注目することで大きな展開が得られると期待している。

I. 脂肪蓄積 → リポトキシシティ (脂肪代謝異常) →

肝細胞傷害 → 炎症 → 線維化

肝臓に過剰な脂肪 (トリグリセリド) や遊離脂肪酸が蓄積すると、脂肪の酸化・分解が追いつかず、リポトキシな代謝産物 (例えばジアシルグリセロール、セラミドなど) を産生する¹²⁰⁻¹²³⁾。これによりミトコンドリアストレス・ROS産生・細胞傷害 (細胞死、アポトーシス/ネクロプトーシス) へと移行し、肝細胞から炎症シグナルが出る。ROS産生は、糖質や脂質由来アルデヒド生成を増加させ、AGEs → RAGE → 炎症性サイトカイン生成^{30, 31)}、NAD⁺/NADH比低下 → TCA回路不調 → フマル酸増加 → 慢性炎症の経路を経て炎症を助長する³⁴⁻³⁶⁾。炎症がさらに肝星細胞 (HSC: hepatic stellate cells) を活性化し、コラーゲンなどの細胞外マトリクスを過剰産生する¹²⁴⁻¹²⁶⁾。これらが肝線維化を引き起こし、肝機能低下・代謝異常を増幅する。こ

の線維化・代謝異常はさらに脂肪蓄積・代謝異常を悪化させるループとなる。

追記すれば全く長い歴史のあるアルコール性肝線維症を軽視してはいけない。アルデヒドは肝線維化に深く関与する¹²⁷⁻¹³⁰⁾。全く飲酒の無い純粋な脂肪性肝炎の症例などまずは遭遇しないという歴然とした事実である¹³¹⁻¹³⁴⁾。

II. インスリン抵抗性/代謝異常-肝脂肪蓄積

肥満・内臓脂肪の増加やインスリン抵抗性が、肝臓での脂肪酸流入・デノボ脂質合成・脂肪分解亢進を通じて肝脂肪蓄積を促す¹³⁵⁻¹³⁸⁾。

蓄積した脂肪・遊離脂肪酸が糖化ストレスを増大させることにより、肝細胞のインスリン応答低下・グルコース代謝異常を引き起こし、さらにインスリン抵抗性を強める¹³⁹⁾。

インスリン抵抗性の成因の一つが、アルデヒドによる β 細胞内インスリン生合成段階でインスリン分泌の量的・質的低下を起こすことが原因である¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾。NAD⁺/NADH比低下 → β 酸化不調 → 中断された脂肪蓄積によって、質的に劣化した脂肪が肝に蓄積する¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾。これらの代謝異常が、肝脂肪を減らせず、むしろ蓄積を増やす方向へ進めるループとなる。

III. 腸-肝軸/内臓脂肪-肝軸による炎症増強

内臓脂肪組織が慢性的な軽度炎症 (アディポカイン異常、マクロファージ浸潤など) を起こし、それが肝臓にも炎症シグナルを送る¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾。腸管バリア破綻/腸内細菌叢異常によってエンドトキシン (LPS: lipopolysaccharide など) が血流に入り、肝臓のクッパー細胞を刺激 → 肝内炎症を促進する¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾。肝内炎症が脂肪代謝をより乱し、代謝異常・脂肪蓄積・線維化を加速させる。

糖化ストレスによるAGEs増加 → RAGE刺激 → 炎症性サイトカイン増加による経路¹⁵²⁻¹⁵⁶⁾、フマル酸増加 → 慢性炎症の経路¹⁵⁷⁻¹⁶¹⁾がある。それらがさらに体内全体の炎症や代謝不全を悪化のループとなる。腸管バリア破綻にもアルデヒドが関与し、リーキーガットの成因となっている¹⁶²⁻¹⁶⁶⁾。

IV. ミトコンドリア/酸化ストレス-肝細胞傷害-線維化

過剰な脂肪酸・糖質負荷が肝細胞ミトコンドリアの代謝負荷を高め、電子伝達系にリークを起こしてROSを増やす^{144, 167-170)}。ROSは脂質過酸化・脂質由来アルデヒド産生・DNA損傷 (酸化損傷にカルボニル化損傷が加わる)・ERストレス (細胞内AGEs増加)・細胞死を誘発し、肝細胞から損傷シグナルを送り、さらに線維化・代謝低下を引き起こす。肝機能・代謝能の低下が、脂肪の蓄積や代謝異常を改善できなくし、ミトコンドリアや抗酸化防御系の回復を妨げる。本質は、アルコール性肝障害と同様、脱水素酵素系でのアルデヒド代謝負荷の増大は、NAD⁺/NADH比低下をきたし、その影響でNADH過剰負荷が電子伝達系に生じる^{127, 171-174)}。複合体I～IVへの電子供給が過多になると、電子の流れが飽和し、一部が酸素と反応してROS

産生が増加する、特に複合体IとIIIで電子リークが生じやすい^{86, 175-178)}。これらサイクルが持続することになる。

実践的GAケアによる予防法

これらの悪性サイクルを阻止する方法が必要である。糖化ストレスが生み出す「悪性サイクル」は、分子レベルの酸化・糖化反応と生活習慣・代謝機能の相互作用で強化される。したがって、阻止するには生化学的・栄養学的・生活習慣的な多層アプローチが必要です。主な阻止方法とその裏付けを次に示す。

1. 運動による介入

有酸素運動やレジスタンストレーニング（筋力トレーニング）は最重要である。これにより内臓脂肪の減少、肝脂肪量の低下やインスリン抵抗性改善が報告されている¹⁷⁹⁻¹⁸³⁾。長時間の座位を避け、こまめに身体を動かすことも代謝改善に有効である。運動抵抗性が生じる前に開始すべきである。

2. 減量

極端な減量ではなく、体重の5～10%の減少が、肝脂肪蓄積を減らし、炎症・線維化の進展を抑えるというエビデンスがある¹⁸⁴⁻¹⁸⁸⁾。適正なカロリー制限＋運動介入が、肝機能指標・脂肪肝画像所見を改善させる。

3. 食事パターンの改善

摂取する脂質の質的改善（動物性脂肪摂取を減らし、不飽和脂肪酸・魚介系オメガ3脂肪酸を増やす）脂肪、炭水化物の質的改善（加糖飲料・飲酒を減らし、全粒穀物・食物繊維を増やす）、過度の加工食品の摂取を控えることが、脂肪肝進展リスク減少につながる。酒のアルコールのカロリーを炭水化物に含めて計算するべきである。地中海食スタイル（野菜・果物・全粒穀物・良質な脂質）が脂肪肝指標を改善するとの報告が欧米で多いようである¹⁸⁹⁻¹⁹³⁾。

この点については民族的・地理的な違い、食文化差異、腸内細菌層の違いを加味して、個々に適した食事内容を考える必要がある。

4. インスリン抵抗性・代謝異常の改善

T2DM／MetSは脂肪性肝炎への進展の大きなリスク因子である。耐糖能（インスリン抵抗性指標や食後高血糖）・血中脂質・血中アミノ酸・ウエスト周囲径など代謝指標を全体的に改善させるためには、適宜、薬物介入を併用する¹⁹⁴⁻¹⁹⁷⁾。

5. 腸－肝軸・脂質毒性・炎症・線維化の抑制

ディスバイオーシスは脂肪性肝炎への進展のリスク因子となる可能性がある。プロバイオティクス・プレバイオティクス・脂質代謝修正薬などを活用する方法も提案されている^{151,198-201)}。

6. 定期モニタリングと早期介入

これらの提言を活用した後は、脂肪性肝炎への進展リスクの高い個人（肥満、耐糖能異常、脂質異常、内臓脂肪蓄積、そして糖化ストレス指標）を早期に特定し、肝機能・肝脂肪量・線維化マーカーの定期的なモニタリングを行うことが目的を達成するためには必要である^{194, 202-204)}。

脂肪性肝炎に対する薬物治療

脂肪性肝炎は「肝臓の病気」ではあるため、治療は、代謝異常を是正する生活習慣改善と薬物療法から構成される。食事や運動などの生活習慣の改善を行っても脂肪性肝炎が改善しない場合、薬物治療を併用する。

脂肪性肝炎（MASLD／MASH）治療薬の承認や臨床試験の状況を以 [Table 3](#) にまとめた²⁰⁵⁻²¹¹⁾。日本では2025年時点で、いずれの薬剤もMASHを適応として正式承認されていないが、GLP-1受容体作動薬（glucagon-like peptide-1 receptor agonist）やGIP/GLP-1二重受容体作動薬（dual

Table 3. Development status of drugs for treating steatohepatitis (MASLD/MASH).

Drug Class/Name	Main Effects and Characteristics	Overseas Approval/ Clinical Trial Stage	Key Literature
GLP-1 receptor agonist (semaglutide)	Reduces liver fat and inflammation through appetite suppression, weight loss, and improved insulin sensitivity.	Improvement of MASH was confirmed in a Phase 3 study (ESSENCE trial). Applications for MASH indication are currently being submitted in the US and Europe.	Sanyal AJ, et al. N Engl J Med. 2025.
GIP/GLP-1 dual receptor agonist (tirzepatide)	The combined effects of GIP and GLP-1 have been shown to significantly improve weight loss and metabolism.	Efficacy confirmed in the SYNERGY-NASH trial (2024). Phase 3 completed, currently under review by the US FDA.	Loomba R, et al. N Engl J Med. 2024.

SGLT2 inhibitors (e.g., empagliflozin, dapagliflozin)	Promotes urinary glucose excretion, resulting in weight loss, liver fat reduction, and improved insulin resistance.	Numerous Phase 2 trials have reported improvements in liver fat and ALT. Global trials are ongoing.	Cho KY, et al. J Diabetes Investig. 2021.
Thiazolidinedione (pioglitazone)	Improves insulin resistance and has anti-inflammatory effects.	Multiple RCTs have reported improvement in NASH tissue structure. Overseas, it is sometimes recommended for patients with metabolic disorders.	Sumida Y, et al. J Gastroenterol. 2018.
Vitamin E (tocopherol)	Reduces hepatocellular damage through antioxidant effects.	Effective for non-diabetic NASH in the PIVENS trial. Limited recommendation in international guidelines.	Sanyal AJ, et al. N Engl J Med. 2010.
THR-β agonist (resmetirom)	Promotes hepatic fatty acid oxidation via thyroid hormone receptor β.	Approved by the US FDA in 2024 as the world's first treatment for MASH. Application preparations are underway in Japan.	Harrison SA, et al. N Engl J Med. 2024.
FXR agonist (obeticholic acid/OCA)	Improves bile acid metabolism and has anti-fibrotic effects.	An international Phase 3 trial (REGENERATE) reported a trend toward improved fibrosis. Approval was postponed due to side effects (pruritus, elevated LDL-C).	Sanyal AJ, et al. J Hepatol. 2023.

GLP-1, glucagon-like peptide-1; GIP, gastric inhibitory polypeptide ; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease ; MASH, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis ; NASH, non-alcoholic steatohepatitis ; FXR, farnesoid X receptor; RCT, randomized controlled trial; OCA, obeticholic acid, activating FXR; SGLT, sodium-glucose co-transporter; ALT, alanine aminotransferase; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol .

GIP/GLP-1 receptor agonist)は「肥満症・糖尿病治療薬」として承認済みで、実臨床でも脂肪肝改善効果が報告されている。特に、肝線維化の予防と改善に期待がかかる。生活習慣改善・代謝是正と併用することが基本治療戦略となる。海外では、Resmetiromが初のMASH治療薬として米国FDA (Food and Drug Administration) に承認されている。

結語

脂肪性肝炎の進行は、糖化ストレスの上昇と密接に関連しており、糖質および脂質の過剰摂取と不十分な身体活動によって引き起こされる。結果として生じるアルデヒド過負荷とNAD⁺欠乏（NAD⁺/NADH比低下）は、ミトコンドリア代謝、炎症制御、インスリン感受性を阻害し、疾患進行の根底にある中心的なメカニズムを構成している。この病態生理学的知見に基づき、栄養、身体、認知介入を統合した包括的な「GSケア」戦略を提案する。この枠組みは、薬物療法の治療効果を高め、脂肪性肝炎に対する予防アプローチを拡大する可能性を秘めている。

今後、患者集団における線維化への進行を予防し、公的医療費の削減と代謝的健康アウトカムを改善するための標的となる「GSケア」の有効性を検証するための臨床研究が発展することを期待している。

謝辞

本研究を遂行するにあたり公益財団法人 医食同源生薬研究財団より支援を受けた。

利益相反申告

該当事項はない。

参考文献

- 1) Nutrition Guidance Office, Health Promotion Division, MHLW. Changes in nutrition and health in Japan. Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/000894080.pdf> (in Japanese)
- 2) Taniguchi T. Future estimates of Japan's metabolic syndrome population: While the number is expected to decrease by 4 million by 2050, there is an urgent need to reduce the proportion of people with metabolic syndrome. Dai-ichi Life group: Business Environment Report. 2024. <https://www.dlri.co.jp/report/ld/340286.html> (in Japanese)
- 3) Suzuki Y. Health promotion actions to realize a society in which all citizens are dynamically engaged. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 192-202.
- 4) Yonei Y, Saito Y, Yagi M, et al. From fatty liver to steatohepatitis: Involvement of aldehydes. *Glycative Stress Res.* 2024; 11: 79-93.
- 5) Ndumele CE, Matsushita K, Sperling LS, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2023; 148: 1606-1635.
- 6) Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A. Metabolic syndrome- new definition and management guidelines: A joint position paper. *Arch Med Sci.* 2022; 18: 1133-1156.
- 7) Fahed G, Rezk T, Hatem E. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 786.
- 8) Maessen DE, Hanssen NM, Scheijen JL, et al. Post-glucose load plasma alpha-dicarbonyl concentrations are increased in individuals with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: The CODAM Study. *Diabetes Care.* 2015; 38: 913-920.
- 9) Yonei Y, Yagci M, Takabe W, et al. Skin aging: Oxidative stress and glycative stress. *J Soc Cosmet Chem Jpn.* 2019; 53: 83-90. (in Japanese)
- 10) Yagi M, Takabe W, Wickramasinghe U, et al. Effect of heat-moisture-treated high-amylose corn starch-containing food on postprandial blood glucose. *Glycative Stress Res.* 2018; 5: 151-162.
- 11) Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med.* 1991; 11: 81-128.
- 12) Esterbauer H, Benedetti A, Lang J, et al. Studies on the mechanism of formation of 4-hydroxynonenal during microsomal lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta.* 1986; 876: 154-166.
- 13) Sutaria SR, Gori SS, Morris JD, et al. Lipid peroxidation produces a diverse mixture of saturated and unsaturated aldehydes in exhaled breath that can serve as biomarkers of lung cancer—A review. *Metabolites.* 2022; 12: 561.
- 14) Barrera G. Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde, in aging-related disorders. *Antioxidants (Basel).* 2018; 7: 102.
- 15) Rahman I, Skwarska E, Henry M, et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 490-495.
- 16) Meagher EA, Barry OP, Burke A, et al. Alcohol-induced generation of lipid peroxidation products in humans. *J Clin Invest.* 1999; 104: 805-813.
- 17) Ali H, Weigand K, Hammad S, et al. Lipid peroxidation derived reactive aldehydes in alcoholic liver disease. *Curr Opin Toxicol.* 2019; 13: 61-66.
- 18) Mottaran E, Stewart SF, Rolla R, et al. Lipid peroxidation contributes to immune reactions associated with alcoholic liver disease. *Free Radic Biol Med.* 2002; 32: 38-45.
- 19) Wang Y, Cui P. Reactive carbonyl species derived from omega-3 and omega-6 fatty acids. *J Agric Food Chem.* 2015; 63: 6293-6296.
- 20) Pizzimenti S, Ciamporocero E, Daga M, et al. Interaction of aldehydes derived from lipid peroxidation and membrane proteins. *Front Physiol.* 2013; 4: 242.
- 21) Duché G, Sanderson JM. The chemical reactivity of membrane lipids. *Chem Rev.* 2024; 124: 3284-3330.
- 22) Cordiano R, Di Gioacchino M, Mangifesta R, et al. Malondialdehyde as a potential oxidative stress marker for allergy-oriented diseases: An update. *Molecules.* 2023; 28: 5979.
- 23) Sato K, Zheng Y, Martin-Morales A, et al. Generation of short chain aldehydes and glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH). *Glycative Stress Res.* 2022; 9: 129-134.
- 24) Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2063-2072.
- 25) Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023; 77: 1797-1835.
- 26) Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell.* 2021; 184: 2537-2564.
- 27) Parthasarathy G, Ilyas S, Malhi H. Macrophage RAGE activation is proinflammatory in NASH. *JCI Insight.* 2024; 9: e169138.
- 28) Zhang C, Li Z, Yang L, et al. FBXW7 suppresses HMGB1-mediated innate immune signaling to attenuate hepatic inflammation and insulin resistance in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease. *Mol Med.* 2019; 25: 27.
- 29) Leung C, Herath CB, Jia Z, et al. Dietary advanced glycation end-products aggravate non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 8026-8040.
- 30) Miyata T, Hori O, Zhang J, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a central mediator of the interaction of AGE- β 2-microglobulin with human mononuclear phagocytes via an oxidant-sensitive pathway. *J Clin Invest.* 1996; 98: 1088-1094.
- 31) Rasheed Z, Akhtar N, Haqqi TM. Advanced glycation end products induce the expression of interleukin-6 and interleukin-8 by receptor for advanced glycation end product-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- κ B in human osteoarthritis chondrocytes. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50: 838-851.
- 32) Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis.* 2012; 16: 667-685.

- 33) Wang B, Chen X, Wang Z, et al. Aldehyde dehydrogenase 1A1 increases NADH levels and promotes tumor growth via glutathione/dihydrolipoic acid-dependent NAD⁺ reduction. *Oncotarget*. 2017; 8: 67043-67055.
- 34) Lu MJ, Busquets J, Impedovo V, et al. SLC25A51 decouples the mitochondrial NAD⁺/NADH ratio to control proliferation of AML cells. *Cell Metab*. 2024; 36: 808-821.e6.
- 35) Sullivan LB, Gui DY, Hosios AM, et al. Supporting aspartate biosynthesis is an essential function of respiration in proliferating cells. *Cell*. 2015; 162: 552-563.
- 36) Birsoy K, Wang T, Chen WW, et al. An essential role of the mitochondrial electron transport chain in cell proliferation is to enable aspartate synthesis. *Cell*. 2015; 162: 540-551.
- 37) Mescam M, Vinnakota KC, Beard DA. Identification of the catalytic mechanism and estimation of kinetic parameters for fumarase. *J Biol Chem*. 2011; 286: 21100-21109.
- 38) Alabduladhem TO, Varacallo M. Physiology, Krebs Cycle. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- 39) Frizzell N, Rajesh M, Jepson MJ, et al. Succination of thiol groups in adipose tissue proteins in diabetes: Succination inhibits polymerization and secretion of adiponectin. *J Biol Chem*. 2009; 284: 25772-2581.
- 40) Houten SM, Wanders RJ. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *J Inher Metab Dis*. 2010; 33: 469-477.
- 41) Cantó C, Houtkooper RH, Pirinen E, et al. The NAD⁺ precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity. *Cell Metab*. 2012; 15: 838-847.
- 42) Okina Y, Sato-Matsubara M, Matsubara T, et al. TGF- β 1-driven reduction of cytoglobin leads to oxidative DNA damage in stellate cells during non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2020; 73: 882-895.
- 43) Liu RM, Gaston Pravia KA. Oxidative stress and glutathione in TGF- β -mediated fibrogenesis. *Free Radic Biol Med*. 2010; 48: 1-15.
- 44) Vairetti M, Di Pasqua LG, Cagna M, et al. Changes in glutathione content in liver diseases: An update. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10: 364.
- 45) Miranda ER, Haus JM. Glyoxalase I is a novel target for the prevention of metabolic derangement. *Pharmacol Ther*. 2023; 250: 108524.
- 46) Gugliucci A. Exploring glyoxalase strategies for managing sugar-induced chronic diseases. *Life (Basel)*. 2025; 15: 794.
- 47) Nagai R, Brock JW, Blatnik M, et al. Succination of protein thiols during adipocyte maturation: A biomarker of mitochondrial stress. *J Biol Chem*. 2007; 282: 34219-34228.
- 48) Frizzell N, Thomas SA, Carson JA, et al. Mitochondrial stress causes increased succination of proteins in adipocytes in response to glucotoxicity. *Biochem J*. 2012; 445: 247-254.
- 49) Frizzell N, Rajesh M, Jepson MJ, et al. Succination of thiol groups in adipose tissue proteins in diabetes: Succination inhibits polymerization and secretion of adiponectin. *J Biol Chem*. 2009; 284: 25772-25781.
- 50) PeaceCG, O'Carroll SM, O'Neill LAJ. Fumarate hydratase as a metabolic regulator of immunity. *Trends Cell Biol*. 2024; 34: 442-450.
- 51) Thomas SA, Storey KB, Baynes JW, Frizzell N. Tissue distribution of S-(2-succino)cysteine (2SC), a biomarker of mitochondrial stress in obesity and diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20: 263-269.
- 52) González J, Gracia-Lavedan E, Pamplona R, et al. Protein succination as a potential surrogate biomarker of airway obstruction. The ILERVAS project. *Respir Med*. 2020; 172: 106124.
- 53) Sinton MC, Hay DC, Drake AJ. Metabolic control of gene transcription in non-alcoholic fatty liver disease: The role of the epigenome. *Clin Epigenetics*. 2019; 11: 104.
- 54) Imai S-I. It takes two to tango: NAD⁺ and sirtuins in aging/longevity. *npj Aging Mech Dis*. 2016; 2: 16017.
- 55) Stein LR, Imai S-I. The dynamic regulation of NAD metabolism in mitochondria. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25: 213-221.
- 56) Shi W, Hegeman MA, van Dartel DA. Effects of NMN supplementation on hepatic lipid metabolism and mitochondrial function in diet-induced obese mice. *Mol Nutr Food Res*. 2022; 66: e2100585.
- 57) Li J, Kim SG, Blenis J. NMN supplementation reduces hepatic inflammation and steatosis in obese mice. *Hepatology*. 2020; 72: 1023-1036.
- 58) Hong W, Mo F, Zhang Z. NMN reverses high-fat diet-induced metabolic dysfunction via enhanced mitochondrial biogenesis. *Exp Gerontol*. 2020; 135: 110912.
- 59) Yoon MJ, Yoshida M, Johnson S. NMN supplementation ameliorates metabolic dysfunction and insulin resistance in models of obesity. *Sci Rep*. 2021; 11: 15374.
- 60) Long Y, Sun S, Zhang C. NMN supplementation enhances hepatic NAD⁺ and improves insulin resistance in obese mice. *J Nutr Biochem*. 2021; 93: 108630.
- 61) Liu M, Huang Y, Xu X, et al. Normal and defective pathways in biogenesis and maintenance of the insulin storage pool. *J Clin Invest*. 2021; 131: e142240.
- 62) Vasiljević J, Torkko JM, Knoch KP, et al. The making of insulin in health and disease. *Diabetologia*. 2020; 63: 1981-1989.
- 63) Orci L, Ravazzola M, Amherdt M, et al. Conversion of proinsulin to insulin occurs coordinately with acidification of maturing secretory vesicles. *J Cell Biol*. 1986; 103(6 Pt 1): 2273-2281.
- 64) Brings S, Mier W, Beijer B, et al. Non-cross-linking advanced glycation end products affect prohormone processing. *Biochem J*. 2024; 481: 33-44.
- 65) Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A. Serum proinsulin levels at fasting and after oral glucose load in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1988; 31: 355-360.
- 66) Vangipurapu J, Stančáková A, Kuulasmaa T, et al. Both fasting and glucose-stimulated proinsulin levels predict hyperglycemia and incident type 2 diabetes: A population-based study of 9,396 Finnish men. *PLoS One*. 2015; 10: e0124028.
- 67) Lindsay JR, McKillop AM, Mooney M, et al. Meal-induced 24-hour profile of circulating glycated insulin in type 2 diabetic subjects measured by a novel radioimmunoassay. *Metabolism*. 2003; 52: 631-635.
- 68) Hunter SJ, Boyd AC, O'Harte FPM. Demonstration of glycated insulin in human diabetic plasma and decreased biological activity assessed by euglycemic-hyperinsulinemic clamp technique in humans. *Diabetes*. 2003; 52: 492-498.

- 69) Ross R, Dagnone D, Jones PJ. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 92-103.
- 70) Lee S, Kuk JL, Davidson LE, et al. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *J Appl Physiol (1985).* 2005; 99: 1220-1225.
- 71) Verheggen RJHM, Maessen MFH, Green DJ, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *Obes Rev.* 2016; 17: 664-690.
- 72) Saito Y, Kajiyama S, Nitta A, et al. Eating fast has a significant impact on glycemic excursion in healthy women: Randomized controlled cross-over trial. *Nutrients.* 2020; 12: 2767.
- 73) Sato A, Ohtsuka Y, Yamanaka Y. Morning mastication enhances postprandial glucose metabolism in healthy young subjects. *Tohoku J Exp Med.* 2019; 249: 193-201. doi: 10.1620/tjem.249.193.
- 74) Ogata H, Hatamoto Y, Goto Y, et al. Association between breakfast skipping and postprandial hyperglycaemia after lunch in healthy young individuals. *Br J Nutr.* 2019; 122: 431-440.
- 75) Jakubowicz D, Wainstein J, Ahren B, et al. Fasting until noon triggers increased postprandial hyperglycemia and impaired insulin response after lunch and dinner in individuals with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2015; 38: 1820-1826.
- 76) Imai S, Kajiyama S, Kitta K, et al. Eating vegetables first regardless of eating speed reduces postprandial blood glucose and insulin in young healthy women: randomized controlled cross-over study. *Nutrients.* 2023; 15: 1174.
- 77) Li G, Tang T, Peng M. Direct reaction of taurine with malondialdehyde: Evidence for taurine as a scavenger of reactive carbonyl species. *Redox Rep.* 2010; 15: 268-274.
- 78) Löbner J, Degen J, Henle T. Creatine is a scavenger for methylglyoxal under physiological conditions via formation of N-(4-methyl-5-oxo-1-imidazolin-2-yl) sarcosine. *J Agric Food Chem.* 2015; 63: 2249-2256.
- 79) Aldini G, Carini M, Beretta G. Carnosine is a quencher of 4-hydroxy-nonenal: Through what mechanism of reaction? *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 298: 699-706.
- 80) Asola MR, Virtanen KA, Peltoniemi P, et al. Amino acid uptake in the skeletal muscle measured using [¹¹C] methylaminoisobutyrate and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29: 1485-1491.
- 81) Masud R, Qureshi IA. Plasma free amino acid levels in normal adults. *J Pak Med Assoc.* 1989; 39: 239-242.
- 82) Walser M. Amino acid metabolism in liver disease. *Am J Clin Nutr.* 1983; 38: 912-922.
- 83) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1675-1685.
- 84) Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016; 65: 1038-1048.
- 85) Tsubouchi H, Ohshige A, Uto H. Liver and oxidative stress. *Kanzo.* 2015; 56: 313-323. (in Japanese)
- 86) Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009; 417: 1-13.
- 87) Ying W. NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in cellular functions and cell death: Regulation and biological consequences. *Antioxid Redox Signal.* 2008; 10: 179-206.
- 88) Ogura M, Takabe W, Yagi M, et al. (Ed) Doshisha University's "Anti-Glycation Recipe". Published by The Society of Glycative Stress Research, Tokyo, 2019. (in Japanese)
- 89) Tsugane S. What diets contribute to maintaining health: Current evidence. *Food and Science.* 2022; 64: 14-18. (in Japanese)
- 90) Rutchick AM, Slepian ML, Reyes MO, et al. Future self-continuity is associated with improved health and increases exercise behavior. *J Exp Psychol Appl.* 2018; 24: 72-80.
- 91) Landais LL, Jelsma JGM, Damman OC, et al. Fostering active choice to empower behavioral change to reduce cardiovascular risk: A web-based randomized controlled trial. *PLoS One.* 2024; 19: e0304897.
- 92) Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Lifestyle and NAFLD: recommended treatment. *J Hepatol.* 2017; 67: 829-846.
- 93) Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci.* 2010; 13: 635-641.
- 94) Avena NM, Rada P, Hoebl BG. Evidence for sugar and fat "addiction" in rodents. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1179: 1-15.
- 95) Masuzaki H, Kozuka C, Okamoto S, et al. Brown rice-specific γ -oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investig.* 2019; 10: 18-25.
- 96) Valenza M, Steardo L, Coccorello R. Diet-induced obesity and addictive behaviors: Dopamine D2 receptor-centered view. *Neuropharmacology.* 2015; 91: 14-28.
- 97) Sharma S, Fernandes MF, Fulton S. Adaptations in brain reward circuitry underlie palatable food cravings and anxiety induced by high-fat diet withdrawal. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 1183-1191.
- 98) Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci.* 2010; 13: 635-641.
- 99) Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression: the role of adipose tissue and inflammation. *Mol Cell Endocrinol.* 2013; 376: 35-47.
- 100) Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ. Obesity and leptin resistance: Distinguishing cause from effect. *Cell Metab.* 2010; 11: 443-447.
- 101) De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology.* 2005; 146: 4192-4199.
- 102) Zhang X, Zhang G, Zhang H, et al. Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell.* 2008; 135: 61-73.
- 103) Vučković MG, Li Q, Fisher B, et al. Exercise elevates dopamine D2 receptor in a mouse model of Parkinson's disease and in obese rats. *Neuroscience.* 2010; 170: 1030-1038.
- 104) Fisher BE, Petzinger GM, Nixon K, et al. Exercise-induced behavioral recovery and neuroplasticity in the striatum: Dopamine mechanisms. *Brain Res.* 2004; 1020: 12-23.

- 105) Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci*. 2004; 20: 2580-2590.
- 106) Greenwood BN, Foley TE, Day HE, et al. Wheel running alters serotonin (5-HT) transporter, D2 dopamine receptor, and BDNF gene expression in the rat brain. *J Appl Physiol (1985)*. 2005; 98: 1609-1616.
- 107) Rios M, Fan G, Fekete C, et al. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol*. 2001; 15: 1748-1757.
- 108) Cordeira J, Rios M. BDNF signaling in the hypothalamus and its regulation of energy balance and feeding behavior. *Mol Neurobiol*. 2011; 44: 441-448.
- 109) Egawa T, Tsuda S, Goto A, et al. Potential involvement of dietary advanced glycation end products in impairment of skeletal muscle growth and muscle contractile function in mice. *Br J Nutr*. 2017; 117: 21-29.
- 110) Egawa T, Ogawa T, Yokokawa T, et al. Methylglyoxal reduces molecular responsiveness to 4 weeks of endurance exercise in mouse plantaris muscle. *J Appl Physiol (1985)*. 2022; 132: 477-488.
- 111) Egawa T, Ogawa T, Yokokawa T, et al. Glycative stress and skeletal muscle dysfunctions: As an inducer of “Exercise-Resistance”. *Glycative Stress Res*. 2022; 9: 199-205.
- 112) Haus JM, Carrithers JA, Trappe SW. Collagen protein content and cross-linking in skeletal muscle from aging and strength-trained humans. *J Appl Physiol (1985)*. 2007; 103: 2068-2076.
- 113) Snow LM, McLoon LK, Thompson LV. Adult and aging rat skeletal muscle contractile properties after immobilization and remobilization. *J Appl Physiol (1985)*. 2005; 99: 1841-1850.
- 114) Owino V, Yang SY, Goldspink G. Muscle loss in the elderly: Role of IGF-I and exercise. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001; 33: 1147-1153.
- 115) Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008; 192: 127-135.
- 116) Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8: 457-465.
- 117) Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481(7382): 463-468.
- 118) Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*. 2014; 63: 514-525.
- 119) Leal LG, Lopes MA, Batista ML Jr. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: A review. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018; 41: 1-9.
- 120) Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: new insights into pathogenesis and clinical implications. *Nat Rev Genet*. 2011; 12: 850-862.
- 121) Malhi H, Gores GJ. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1641-1654.
- 122) Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: The central role of non-triglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010; 52: 774-788.
- 123) Feldstein AE, Werneburg NW, Li Z. Hepatocyte apoptosis and Fas pathway are critical mediators of liver injury in fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2003; 112: 1768-1778.
- 124) Friedman SL. Hepatic fibrosis: Overview. *J Hepatol*. 2003; 38(Suppl 1): S38-S53.
- 125) Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005; 115: 209-218.
- 126) Parola M, Pinzani M. Hepatic stellate cell activation in liver fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16: 407-417.
- 127) Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol*. 2004; 34: 9-19.
- 128) Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2010; 3: 178-185.
- 129) Paradis V, Kollinger M, Fabre M. In situ detection of lipid peroxidation by-products in chronic liver diseases. *Hepatology*. 1997; 26: 135-142.
- 130) Casini A, Ceni E, Salzano R. Acetaldehyde stimulates collagen synthesis by hepatic stellate cells through a mechanism involving reactive oxygen species. *Gastroenterology*. 1998; 114: 247-256.
- 131) Younossi Z, Golabi P, de Avila L. Global epidemiology of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15: 11-20.
- 132) Dunn W, Sanyal AJ. The pathogenesis of NASH: Alcohol, genetics, and environment. *Clin Liver Dis*. 2012; 16: 607-621.
- 133) Tokushige K, Hyogo H, Nakajima T. Clinical characteristics of NAFLD/NASH in Japan. *J Gastroenterol*. 2013; 48: 318-327.
- 134) Tokushige K, Ikejima K, Ono M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatol Res*. 2021; 51: 1013-1025.
- 135) Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010; 51: 679-689.
- 136) Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in NAFLD. *J Clin Invest*. 2005; 115: 1343-1351.
- 137) Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and metabolism. *Cell*. 2012; 148: 852-871.
- 138) Tilg H, Moschen AR. Evolution of NAFLD: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010; 52: 1836-1846.
- 139) Yonei Y, Yagi M, Takabe W. Stop the “Vicious Cycle” induced by glycative stress. *Glycative Stress Res*. 2020; 7: 13-21.
- 140) Marinelli I, Chiarelli F, Blasetti A. Impairment of insulin secretion by methylglyoxal via protein glycation in pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2012; 55: 673-682.
- 141) Maessen DE, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Methylglyoxal and glyoxal impair insulin biosynthesis and secretion in pancreatic beta cells. *J Mol Med*. 2015; 93: 399-413.
- 142) Wagner AH, Schwabe RF, Schalkwijk CG. Glycation and aldehyde stress impair beta-cell function via misprocessing of proinsulin. *Endocrinology*. 2014; 155: 1131-1141.

- 143) Perry RJ, Camporez JP, Wang Y. Hepatic acetyl-CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and steatosis. *Cell*. 2015; 160: 745-758.
- 144) Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab*. 2015; 21: 739-746.
- 145) Sunny NE, Parks EJ, Browning JD. Excessive hepatic mitochondrial TCA cycle and β -oxidation in NAFLD. *Cell Metab*. 2011; 14: 804-810.
- 146) Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444(7121): 860-867.
- 147) Weisberg SP, McCann D, Desai M. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112: 1796-1808.
- 148) Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6: 772-783.
- 149) Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des*. 2009; 15: 1546-1558.
- 150) Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor- α in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001; 48: 206-211.
- 151) Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012; 482(7384): 179-185.
- 152) Hyogo H, Yamagishi S. Advanced glycation end products (AGEs) and their involvement in liver disease. *Curr Pharm Des*. 2008; 14: 969-972.
- 153) Brenner C, Galluzzi L, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol*. 2013; 59: 583-594.
- 154) Brenner C, Katsumoto A, Jdegober K. Mitochondrial dysfunction and RAGE signaling in NASH progression. *J Hepatol*. 2016; 64: 684-695.
- 155) Seki S, Kitada T, Sakaguchi H. Advanced glycation end products promote hepatic stellate cell activation. *Hepatology*. 2003; 38: 1237-1244.
- 156) Gaens KH, Niessen HW, Stehouwer CD. Endogenous formation of AGEs drives inflammatory responses in NAFLD. *Hepatology*. 2014; 59: 536-547.
- 157) Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 2013; 496(7444): 238-242.
- 158) Alderson NL, Wang Y, Blatnik M. S-(2-succinyl) cysteine (2SC): A biomarker of mitochondrial stress and fumarate overflow. *Biochemistry*. 2006; 45: 6842-6850.
- 159) Merkley ED, Metz TO, Smith RD. Succination of protein thiols contributes to redox regulation and inflammation. *J Biol Chem*. 2014; 289: 804-815.
- 160) Blatnik M, Frizzell N, Thorpe SR. Inflammation induces fumarate production and protein succination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 1930-1935.
- 161) Wang T, Liu H, Chen J. Fumarate promotes pro-inflammatory macrophage activation via HIF-1 α signaling. *Cell Metab*. 2017; 26: 631-642.
- 162) Seitz HK, Stickel F. Acetaldehyde as an underestimated toxin in alcohol-associated damage to the gut. *Addict Biol*. 2007; 12: 210-222.
- 163) Atkinson KJ, Rao RK. Role of alcohol in disruption of tight junctions in the intestinal epithelium. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001; 25: 1638-1645.
- 164) Zhong W, McClain CJ, Cave M. Acetaldehyde disrupts intestinal epithelial tight junctions by targeting claudin-3. *Am J Pathol*. 2010; 176: 464-473.
- 165) Rao R. Acetaldehyde-mediated gut barrier dysfunction and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 3188-3196.
- 166) Homann N, Tillonen J, Salaspuro M. Microbial acetaldehyde production from ethanol may significantly contribute to gut barrier dysfunction. *Gut*. 2000; 47: 682-687.
- 167) Pessayre D, Fromenty B. NASH: A mitochondrial disease. *J Hepatol*. 2005; 42: 928-940.
- 168) Serviddio G, Bellanti F, Vendemiale G. Free fatty acids and mitochondrial dysfunction in NAFLD. *Free Radic Biol Med*. 2013; 65: 1-13.
- 169) Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D. Mitochondrial dysfunction in fatty liver disease. *J Hepatol*. 2006; 45: 187-199.
- 170) Schönfeld P, Wojtczak L. Fatty acids as modulators of the cellular production of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*. 2008; 45: 231-241.
- 171) Bailey SM, Cunningham CC. Contribution of mitochondria to oxidative stress associated with ethanol metabolism. *J Bioenerg Biomembr*. 2002; 34: 11-17.
- 172) Cederbaum AI. Alcohol metabolism and oxidative stress. *Hepatology*. 2009; 51: 1201-1209.
- 173) Brown KE, Harris FL, Beier JI. Chronic ethanol ingestion increases reactive oxygen species generation and impairs mitochondrial function. *Free Radic Biol Med*. 2006; 41: 865-873.
- 174) Purohit V, Brenner DA. Mechanisms of alcohol-induced hepatic steatosis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006; 30: 19-27.
- 175) Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol*. 2003; 552(Pt2): 335-344.
- 176) Brand MD. The sites and topology of mitochondrial superoxide production. *Exp Gerontol*. 2010; 45: 466-472.
- 177) Chen Q, Vazquez EJ, Moghaddas S. Production of reactive oxygen species by mitochondria: Central role of complex III. *J Biol Chem*. 2003; 278: 36027-36031.
- 178) St-Pierre J, Buckingham JA, Roebuck SJ. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain. *J Biol Chem*. 2002; 277: 44784-44790.
- 179) Keating SE, Hackett DA, Parker HM. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol*. 2015; 63: 174-182.
- 180) Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content. *Hepatology*. 2012; 55: 1738-1745.
- 181) Houghton D, Thoma C, Hallsworth K. Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity independent of weight loss in NAFLD. *J Hepatol*. 2017; 67: 534-543.
- 182) Kistler KD, Brunt EM, Clark JM. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological improvement in NAFLD. *Hepatology*. 2011; 54: 152-156.
- 183) Straznicky NE, Lambert EA, Grima MT. Exercise training improves cardiometabolic risk in insulin-resistant obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19: 1126-1133.
- 184) Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010; 51: 121-129.

- 185) Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149: 367-378.
- 186) Harrison SA, Fecht W, Brunt EM. Orlistat, weight loss, and liver histology in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2009; 49: 80-86.
- 187) Wong VW, Wong GL, Chan RS. Beneficial effects of lifestyle intervention in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013; 59: 536-542.
- 188) Lazo M, Solga SF, Horska A. Effect of a 12-month lifestyle intervention on hepatic steatosis. *Hepatology*. 2011; 54: 1637-1646.
- 189) Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with NAFLD. *J Hepatol*. 2013; 59: 138-143.
- 190) Trovato FM, Catalano D, Martines GF. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: The need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr*. 2015; 34: 86-88.
- 191) Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A. Adherence to the Mediterranean diet improves NAFLD. *Metabolism*. 2014; 63: 903-910.
- 192) Sofi F, Casini A. Mediterranean diet and NAFLD: evidence and plausible mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 7338-7349.
- 193) Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL. Mediterranean diet improves liver fat in NAFLD: randomized trial. *J Hepatol*. 2015; 62: 175-182.
- 194) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice Guidance from the AASLD. *Hepatology*. 2018; 67: 328-357.
- 195) Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016; 387 (10019): 679-690.
- 196) Cusi K, Orsak B, Bril F. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165: 305-315.
- 197) Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: The E-LIFT randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018; 41: 1801-1808.
- 198) Le Roy T, Llopis M, Lepage P, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110: 17193-17198.
- 199) Ma YY, Li L, Yu CH, et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 6911-6918.
- 200) Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 545-553.
- 201) Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X receptor agonist obeticholic acid for non-cirrhotic NASH (FLINT): A multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9972): 956-965.
- 202) EASL. Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis: 2021 update. *J Hepatol*. 2021; 75: 659-689.
- 203) Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: A call to action. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 817-826.
- 204) Kwok R, Choi KC, Wong GL. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements. *Hepatology*. 2016; 64: 1398-1408.
- 205) Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al. Phase 3 trial of Semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2025; 392: 2089-2099.
- 206) Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med*. 2024; 391: 299-310.
- 207) Cho KY, Nakamura A, Omori K, et al. Favorable effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on non-alcoholic fatty liver disease compared with pioglitazone. *J Diabetes Investig*. 2021; 12: 1272-1277.
- 208) Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018; 53: 362-376.
- 209) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1675-1685.
- 210) Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, randomized, controlled trial of Resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med*. 2024; 390: 497-509.
- 211) Sanyal AJ, Ratziu V, Loomba R, et al. Results from a new efficacy and safety analysis of the REGENERATE trial of obeticholic acid for treatment of pre-cirrhotic fibrosis due to non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2023; 79: 1110-1120.