

論文内容の要旨

報告番号		氏名	辻 裕樹
<p>Bile Acid Sequestrant, Sevelamer Ameliorates Hepatic Fibrosis with Reduced Overload of Endogenous Lipopolysaccharide in Experimental Nonalcoholic Steatohepatitis</p> <p>胆汁酸吸着薬であるセベラマーは、内因性のリポポリサッカライドの過負荷を軽減して、非アルコール性脂肪性肝炎の肝線維化を改善する。</p>			

論文内容の要旨

【目的】NASHでは脂質、糖代謝異常が病態の中心的役割を果たしているが、その中で胆汁酸は腸肝循環を介して脂質代謝に深く関係しており、胆汁酸をターゲットとしたNASHへの治療アプローチが注目されている。近年の研究では、NASH動物モデルやNASH患者に胆汁酸吸着薬を投与することによって、肝脂肪沈着が軽減し、肝障害が改善されたとされている。一方で、エンドキシン活性の中心である腸内細菌由来のlipopolysaccharide(LPS)がNASHの病態進展、特に線維化進展に重要な役割を果たすことが知られている。透析患者の高リン血症治療薬であるsevelamerは胆汁酸吸着薬の一つであるが、腸管内でのLPS吸着作用も有することが示唆されている。今回NASHモデルマウスにsevelamer(sev)を投与することで、NASH肝病態進展抑制効果を得られるか検討を行った。【方法】8週齢のC57BL/6マウスにコリン欠乏高脂肪食(CDHF)を12週間摂取させてNASHモデルマウスを作成した。SevはCDHF食に混在させ投与した。陰性コントロールとしてコリン含有食(CSAA)を投与した。肝組織において、NAFLD activity score(NAS)で肝脂肪化と炎症を、Sirius Red染色と α SMA染色にて肝線維化の程度を、F4/80染色にて肝マクロファージ(M ϕ)の活性化の程度を検討した。またSevのLPS吸着作用に注目し、糞便中のLPS排泄量、腸内細菌叢解析及び腸管タイトジャンクション蛋白(TJP)の発現を評価し、腸管透過性についても検討を加えた。【結果】CDHF摂取で上昇したALT、中性脂肪の値はSev投与にて低下した。またCDHF摂取で生じた肝脂肪化はSev投与にて改善し、*Srebf1*, *Fas*など脂肪酸合成に関わるmRNA発現が低下した。さらにSev投与にて肝線維化進展が有意に抑制され、*Acta2*, *Coll1a1*のmRNA発現が低下した。Sev治療群では肝組織中のF4/80陽性M ϕ が減少し、*Il6*, *Tnfa*など炎症性サイトカインのmRNA発現が低下した。Sev投与によって便中へのLPS排泄量は増加し、CDHF摂取で低下していた腸内細菌叢の多様性の改善を認めた。また、CDHF摂取で減少していたZO-1, Claudin4, Occludinといった腸管TJP蛋白発現の改善を認め、腸管透過性の改善が示唆された。結果Sev治療群で肝のLPS/TLR4シグナルに関わる*Lbp*, *Tlr4*, *Cd14*のmRNA発現低下を認めた。【結論】Sevelamerはdysbiosisを改善させることで腸管透過性の亢進状態を改善させ、さらに腸管からのLPS排泄を促進させることで、肝へのLPS流入を低下させ、肝でのLPS/TLR4シグナル抑制を介して、肝脂肪化・線維化の改善効果を示した。