

## 論文内容の要旨

氏名	榎本 壮秀
<p><b>Rifaximin and lubiprostone mitigate liver fibrosis development by repairing gut barrier function in diet-induced rat steatohepatitis</b> (和訳) リファキシミンとルビプロストンの併用は脂肪性肝炎ラットの腸管バリア機能を修復し肝線維化を抑制する</p>	

### 論文内容の要旨

背景 腸管由来の lipopolysaccharide (LPS) は非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の病態進行に影響を与えるが、この関係に着目して NASH の治療法を開発する研究はほとんどない。そこで腸管バリア機能の調節を介した NASH 肝線維化に対する rifaximin と lubiprostone の併用療法の効果を検討することとした。まず脂肪肝炎を誘発するために、F344 ラットにコリン欠乏アミノ酸定義 (CDAA) 食を 12 週間与え、リファキシミンおよびルビプロストンを経口投与した上で組織学的、分子生物学的検討、および糞便中の微生物分析を行った。In vitro における腸管バリア機能の検討は Caco-2 細胞を用いて行った。その結果、リファキシミン/ルビプロストン併用投与は、LPS の肝への流入および toll 様受容体 4 (TLR4) シグナルの活性化を阻害することにより、CDAA 投与ラットのマクロファージ拡大、炎症反応および肝線維化を有意に抑制した。Rifaximin と Lubiprostone は、それぞれプレグナン X 受容体と ClC2 ブロッカーの腸内活性化によりタイトジャンクションタンパク質 (TJP) を回復させ、腸管透過性を改善した。さらに、両薬剤の併用は、Bacteroides、Lactobacillus、Faecalibacterium を増加、Veillonella を減少させ、糞便中の短鎖脂肪酸の増加と腸内シアリダーゼ活性を減少させることが確認された。また、両剤は LPS による Caco-2 細胞のバリア機能障害と TJPs の枯渇を直接的に抑制することができた。リファキシミンとルビプロストンの併用は、NASH 肝線維化に対する新しい治療戦略となる可能性が示唆された。