

## 論文内容の要旨

氏名	藤本優樹
Dual therapy with zinc acetate and rifaximin prevents from ethanol-induced liver fibrosis by maintaining intestinal barrier integrity  (和訳) 酢酸亜鉛とリファキシミンの併用療法による腸管バリア機能維持によるエタノール誘発性肝線維化予防効果	

### 論文内容の要旨

アルコール性肝障害(ALD)では、腸管バリア機能低下による Lipopolysaccharide(LPS)の肝への流入が、toll-like receptor 4 (TLR4)シグナルを介して Kupffer 細胞(KC)や肝星細胞(HSC)を活性化させることが知られている。酢酸亜鉛やリファキシミンは、肝硬変患者、特に肝性脳症患者に対して使用されるが、腸管バリア機能を改善させることが報告されている。そこで本研究では、酢酸亜鉛とリファキシミンの併用が ALD モデルマウスの肝線維化に及ぼす効果を検討した。方法として、ALD 関連の肝線維化を誘発するために、雌の C57BL/6J マウスに 2.5%エタノール含有 Lieber-DeCarli 食を与えると同時に、四塩化炭素の腹腔内注射を週 2 回(1ml/kg)8 週間行った。実験期間中、酢酸亜鉛(Zn:100mg/l)およびリファキシミン(RFX:100mg/l)を単剤、併用で経口投与し、肝の炎症、線維化、および腸管バリア機能を組織学的および分子生物学的に評価した。さらに、Caco-2 細胞を用いて、両薬剤の腸管細胞への直接的な影響を in vitro で評価した。結果は、ALD マウスでは、KC や活性化 HSC の増殖とともに著明な肝の炎症・線維化進展を呈したが、Zn、RFX の投与により有意に抑制された。両剤投与により、肝組織中の LPS 結合蛋白レベルは低下しており、LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B シグナルの活性化が著明に抑制されていた。また ALD マウスでは、小腸 TJP 発現が低下した結果、著明な腸管透過性の亢進を認めしたが、両剤投与により改善を認めた。またエタノールや LPS で刺激した Caco-2 細胞において、Zn や RFX は共に TJP 発現を増加させ、細胞間透過性を改善させたが、その機序としてそれぞれ PI3K/AKT、および PXR 活性化が関与している可能性が示唆された。これらの結果から、酢酸亜鉛とリファキシミンの併用療法は、腸管バリア機能を維持し、ALD における肝線維化を予防すると考えられた。