

## 論文内容の要旨

氏名	芝本 彰彦
Vitamin D deficiency exacerbates alcohol-related liver injury via gut barrier disruption and hepatic overload of endotoxin	
(和訳)	
ビタミンD欠乏は腸管バリア破壊とエンドトキシンの肝への過剰流入を介してアルコール関連肝障害を増悪させる	

### 論文内容の要旨

【目的】アルコール関連肝疾患 (ALD)において、腸管バリア破壊を介して肝へ流入する内因性リポ多糖 (LPS) は疾患の進行に重要な役割を果たす。ALD ではビタミン D 欠乏症が観察され、ビタミン D は腸管バリア機能の調節に関与している。本研究は、ALD 関連の肝硬変患者におけるビタミン D 欠乏症とエンドトキシン血症との関連を調べることを目的とし、さらに、エタノール (EtOH) および四塩化炭素 (CC14) による ALD モデルマウスにおける腸管バリア破壊に関連する肝障害に対するビタミン D 欠乏の影響を基礎的に検討した。

【方法】アルコール性肝硬変患者と慢性肝疾患のない非飲酒者(対照群)に 25(OH) ビタミン D、血中エンドトキシン活性を含む血液検査を行った。また 10 週齢の雌性 C57BL/6J マウスに 2.5%エタノール (EtOH) 含有液体飼料を与え、四塩化炭素(CC14)の腹腔内注射を週 2 回 8 週間行った。飼料の成分調整によりビタミン D 欠乏群とビタミン D 充足群に分け、肝の炎症、線維化、および腸管バリア機能を組織学的及び分子生物学的に評価した。さらに、CaCo2 細胞を用いてビタミン D の腸管細胞への直接的な影響を検討した。

【結果】アルコール性肝硬変患者 (Child-Pugh Class A/B/C; n = 56/15/7) は、対照群 (n = 19) よりも 25 (OH) ビタミン D 値が低く、エンドトキシン活性が高かった。血清 25(OH) ビタミン D 値とエンドトキシン活性には負の相関 ( $R = -0.481$ ,  $p < 0.0001$ ) を認めた。EtOH/CC14 投与マウスは、肝の脂肪化、炎症、線維化を呈したが、これらの病態はビタミン D 欠乏により有意に増悪した。ビタミン D 欠乏は、EtOH/CC14 投与マウスの腸管タイトジャンクション蛋白 (TJP) の発現を阻害し、腸管透過性を亢進させた。その結果、肝における脂質ペルオキシダーゼ蓄積は促進、NADPH オキシダーゼの発現は増加し、クッパー細胞浸潤と LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B シグナル伝達の活性化が促進された。さらに EtOH で刺激した Caco-2 細胞において、ビタミン D を介したビタミン D 受容体の活性化は Cdx-1 のアップレギュレーションを誘導し、TJP の発現を増加させ、細胞間透過性を改善させた。

【結論】ビタミン D 欠乏は、腸管バリアの破壊と LPS の肝への過剰流入を介して ALD の病態を悪化させると考えられた。