

研究区分	教員特別研究推進（地域振興）
------	----------------

研 究 テーマ	腸内細菌由来リノール酸代謝物による MASH 改善効果とメカニズムの解明				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教 (前 食品栄養科学部・助教)	氏名	伊美 友紀子
	研究協力者	所属・職名	薬学部・教授 (前 食品栄養科学部・准教授)	氏名	細岡 哲也
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教 (前 食品栄養科学部・助教)	氏名	伊美 友紀子

講演題目
腸内細菌由来リノール酸代謝物による MASH 改善効果とメカニズムの解明
研究の目的、成果及び今後の展望
近年静岡県のみならず世界的に肥満者数や糖尿病患者数は増加しており、それに伴い代謝異常関連脂肪性肝疾患（MASLD）患者数も増加している。代謝異常関連脂肪肝炎（MASH）は MASLD の重症型であり、肝臓への脂肪蓄積に加え、肝臓における炎症や線維化を特徴とする予後不良の慢性疾患である。発表者はこれまでに、食事中的リノール酸が腸内細菌によって代謝され生成する HYA（10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid）が、マウスへの高脂肪食長期投与による MASH の病態を改善することを見出した。しかしながら、高脂肪食長期投与による肝線維化は軽度に止まることから、本研究では MASH 誘導食(フルクトース含有高脂肪高コレステロール食)投与による中～重度の肝線維化に対する HYA の効果を検討することを目的とした。 マウスに MASH 誘導食を長期間与えたところ、血中の肝機能マーカーである AST、ALT 濃度が上昇し、肝臓において脂肪沈着に加え炎症細胞の浸潤と顕著な線維化が認められた。一方、HYA 投与群の肝臓では、これらの病理変化の改善が認められた。肝臓中の遺伝子の網羅的発現解析を行ったところ、HYA 投与群ではコントロール群に比べ線維化に関与する多くの遺伝子発現が低値を示した。よって、線維化が亢進した状態においても、HYA は MASH 改善効果を発揮することが示された。HYA 前駆体であるリノール酸投与においては、このような MASH 改善作用はみられず、むしろ悪化傾向であった。 HYA による線維化改善メカニズムを明らかにするため、肝星細胞を用いた検討を行った。TGFβ 刺激による肝星細胞の活性化および線維化関連遺伝子の発現上昇は、HYA 処理により顕著に抑制された。近年、HYA は様々な細胞において長鎖脂肪酸受容体である GPR40 や GPR120 との結合を介して作用を発揮することが報告されている。これら受容体を薬理的に阻害することによって HYA の効果が抑制されるかを検討したところ、予想に反して HYA の効果に変化はみられなかった。これらのことから、HYA は肝星細胞の TGFβ 経路の活性を抑制することで肝線維化を抑制するが、そのメカニズムには少なくとも既知の長鎖脂肪酸受容体は関与しないことが考えられた。 今後 HYA の作用メカニズムの詳細を明らかにすることで、MASH に対する新規治療法の開発につながるものと考えられる。