



令和6年4月17日

脂肪肝の進行に影響を与える、 肝臓マクロファージおよび腸内細菌叢、胆汁酸の作用を解明

富山県立大学工学部医薬品工学科の長井良憲教授、五十嵐直哉さん(大学院博士前期課程卒業)、古澤之裕准教授、徳島大学大学院医歯薬学研究部の常山幸一教授、清水真祐子講師、富山大学和漢医薬学総合研究所の渡辺志朗准教授らの研究グループは、腸内細菌叢や肝臓の免疫細胞、胆汁酸代謝の種類や構成、組成がメタボリックシンドロームの肝病変である脂肪肝の発症や線維症の進行に大きな影響を与えることを明らかにしました。本研究により、腸内細菌や肝臓の免疫細胞、胆汁酸代謝が脂肪肝の発症に関わる詳しい仕組みや、これらを標的とした予防薬や治療薬の開発が期待されます。本研究成果は、2024年4月15日に Inflammation Research 誌でオンライン掲載されました。

1. 研究目的・成果のポイントについて

- ・ TSNO マウスは、高脂肪/コレステロール/コール酸含有の食餌(iHFC 食)により、ヒトに類似した進行性の線維症を伴う脂肪肝を発症します。一方、TSNO マウスと同系統の TSOD マウスでは、iHFC 食による脂肪肝が進行しにくいことが分かっています。
- ・ そこで本研究では、両マウス間で脂肪肝進行の違いが生じるメカニズムを明らかにするために、両マウスに通常食または iHFC 食を与え、腸内細菌叢および肝臓の免疫細胞、胆汁酸代謝の違いを解析しました。
- ・ 通常食摂取の TSOD マウスでは、TSNO マウスと比べて肝炎を抑制するマクロファージが肝臓に多く存在し、iHFC 食摂取による線維症誘導マクロファージの集積も抑制されていました。
- ・ TSNO マウスと比較して TSOD マウスの腸内細菌叢では、脂肪肝に対して善玉菌として作用するアッカマンシア菌が豊富に存在していました。
- ・ iHFC 食を摂取した TSOD マウスでは、TSNO マウスと比べて腸粘膜を傷害する胆汁酸の量が減少していました。
- ・ 以上から、肝臓に存在するマクロファージの種類と動態、および腸内細菌叢の構成や胆汁酸の組成が、脂肪肝の発症や進行に大きな影響を与えることが明らかとなりました。
- ・ 今後、両マウスの違いやアッカマンシア菌が増加するメカニズムなどを詳細に解析することで、ヒト脂肪肝進行の個人差を説明し、予防薬や治療薬の開発に貢献する可能性があります。

2. 研究の背景と経緯について

近年、食生活の欧米化などにより、日本でも肥満を中心とするメタボリックシンドロームや糖尿病が増加しており、大きな社会問題となっています。またメタボリックシンドロームでは、飲酒量が少ないにも関わらず肝臓に脂肪が過剰に蓄積する、脂肪性肝疾患が合併することが分かっています。本疾患は、全世界人口の約 25%、日本国内でも 1 千万人以上の患者がいると考えられています。さらに、脂肪蓄積から脂肪肝、肝硬変(肝臓に線維質が溜まり、固くなること)、肝がんへと移行することが

明らかになっており、脂肪肝炎はウイルス性肝炎に代わり、肝硬変および肝がんの主要な原因となると考えられています。しかし、脂肪肝炎の治療薬や予防薬は限られており、世界中の製薬企業がしのぎを削ってその開発に取り込んでいます。このような背景から、脂肪肝炎の発症や線維化が進行し、がんが発症するメカニズムを解明すること、またヒトの脂肪肝炎と類似した病変を呈するモデル動物の開発が重要であると考えられてきました。

また、メタボリックシンドロームの発症には、腸に常在する腸内細菌叢の多様性の減少が関係していることが明らかになっています。さらに、メタボリックシンドロームに対して良い作用または悪い作用をする善玉または悪玉の腸内細菌の存在が報告されています。また腸内細菌は胆汁酸の代謝に関わり、一次胆汁酸を二次胆汁酸へと変換します。さらに、肝臓にはマクロファージなどの免疫細胞が多数存在し、その異常が脂肪肝炎の発症に関与することも報告されています。このような背景から、腸内細菌や肝臓の免疫細胞、胆汁酸を調整することで、脂肪肝炎を予防または治療する方法の開発について、関心が集まっています。

TSOD マウスは本邦で確立された肥満・2型糖尿病モデルであり、通常食摂取で肥満・2型糖尿病を発症します。また、TSOD マウスは通常食摂取で脂肪肝炎も発症します。一方、TSNO マウスはTSOD マウスの対照マウスとして確立されたものであり、通常食摂取では肥満・2型糖尿病や脂肪肝炎を発症しません。しかし興味深いことに、脂肪肝炎を誘導する iHFC 食摂取により TSNO マウスはヒトの脂肪肝炎に類似した病変を呈し、重度の線維症へと進行するのに対して、TSOD マウスは iHFC 食摂取による脂肪肝炎の程度は軽度で、進行も緩徐であることが明らかとなっています。したがって脂肪肝炎の発症や進行は、マウスの遺伝的背景や食餌成分などに大きく影響を受けることが示唆されています。

以上から、脂肪肝炎における両マウスの感受性の違いのメカニズムを解析することで、脂肪肝炎の発症や線維症の進行に影響を及ぼす因子を探索できると考えました。

3. 研究内容について

本研究グループは、iHFC 食摂取により脂肪肝炎になりやすい TSNO マウスと、なりにくい TSOD マウスにおける肝臓の免疫細胞の種類や動態、および腸内細菌の構成や胆汁酸の組成を比較解析しました。その結果、通常食摂取の状態では、両マウスの肝臓免疫細胞の種類と構成が大きく異なっており、TSOD マウスでは肝炎を抑制するマクロファージが非常に多いことが分かりました。また iHFC 食の摂取により、TSNO マウスでは線維症を誘導するマクロファージが肝臓に集積しますが、TSOD マウスではこの集積が抑えられていました。また、iHFC 食を摂取した TSOD マウスの腸内細菌叢では、脂肪肝炎を抑制することが報告されているアッカマンシア菌が豊富に存在することが分かりました。腸粘膜の保護は腸内環境を整えるのに重要ですが、ある種の胆汁酸が腸粘膜を傷害することが報告されています。興味深いことに、iHFC 食を摂取した TSOD マウスでは、TSNO マウスと比べて腸粘膜を傷害する胆汁酸量が減少していることが分かりました。以上から、TSOD マウスが iHFC 食摂取により脂肪肝炎になりにくい原因として、肝炎を抑制するマクロファージが多いこと、およびアッカマンシア菌が豊富に存在すること、腸粘膜を傷害する胆汁酸量が減少していることがあげられ、おそらくこれらの要因が連関して脂肪肝炎の発症や悪化を防いでいると考えられました。したがって、脂肪肝炎の発症や悪化の予測には、肝臓のマクロファージや腸内細菌、胆汁酸の種類や構成、組成を調べるのが重要と考えられます。

本研究は、独立行政法人日本学術振興会科学研究費助成事業による支援を受けて実施し、「く

すりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアムで整備された研究環境で得られた成果です。

4. 今後の展開について

本研究により、メタボリックシンドロームに伴う脂肪肝炎において、肝臓マクロファージ、腸内細菌叢、胆汁酸、およびこれらの相互作用が進行性の臓線維症の発症や悪化に深く関わることが明らかとなりました。iHFC 食摂取 TSNO マウスはヒトの脂肪肝炎に類似した肝線維症を発症することから、本研究成果は脂肪肝炎の病態生理学の深い理解と新しい治療標的の発見に寄与すると考えられます。今後、TSNO マウスと TSOD マウスの違いやアッカマンシア菌が増加するメカニズムなどを詳細に解析することで、ヒトの脂肪肝炎進行の個人差を説明し、病態進行の予測技術の開発に貢献する可能性があります。

5. 論文の掲載について

・公開日:2024年4月15日

・雑誌名:Inflammation Research(インフラメーション・リサーチ)

・論文名:Impacts of liver macrophages, gut microbiota, and bile acid metabolism on the differences in iHFC diet-induced MASH progression between TSNO and TSOD mice
(参考訳:マウスにおける脂肪肝炎進行の違いに及ぼす肝臓マクロファージおよび腸内細菌叢、胆汁酸代謝の影響)

・著者情報

著者:五十嵐直哉¹、葛西海智¹、多田有希¹、可児晃大¹、加藤未優菜¹、高野峻¹、後藤加奈¹、松浦友大¹、清水真祐子²、渡辺志朗³、常山幸一²、古澤之裕¹、長井良憲¹

所属:¹富山県立大学工学部医薬品工学科 バイオ医薬品工学講座

²徳島大学大学院医歯薬学研究部 疾患病理学分野

³富山大学和漢医薬学総合研究所 病態制御分野 生体防御学領域 脂質代謝ユニット

6. その他

【研究内容に関する問い合わせ先】

富山県立大学工学部医薬品工学科 バイオ医薬品工学講座

教授 長井 良憲(ナガイ ヨシノリ)

〒939-0398 富山県射水市黒河 5180

TEL:0766-56-7500(内線 1911)

E-mail:ynagai@pu-toyama.ac.jp

徳島大学大学院医歯薬学研究部 疾患病理学分野

教授 常山 幸一(ツネヤマ コウイチ)

〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3-18-15

TEL:088-633-7066

E-mail:tsuneyama.koichi@tokushima-u.ac.jp

富山大学和漢医薬学総合研究所 病態制御分野 生体防御学領域 脂質代謝ユニット

准教授 渡辺 志朗(ワタナベ シロウ)

〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

TEL:076-434-2281

E-mail:shirowat@inm.u-toyama.ac.jp

【広報に関する問い合わせ先】

富山県立大学事務局 教務課 情報研究係

TEL:0766-56-7500

E-mail:johokenkyu@pu-toyama.ac.jp

徳島大学 蔵本事務部 医学部 総務課 総務係

TEL:088-633-9116

E-mail:isysoumu1k@tokushima-u.ac.jp