



脂肪肝の重症型である非アルコール性脂肪肝炎に対する 腸内細菌代謝物の効果とメカニズムを解明

静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府栄養生理学研究室の細岡哲也准教授、伊美友紀子助教、笠原南々帆大学院生らの研究グループは、*Lactobacillus* に代表される乳酸菌などの腸内細菌によって食事脂質由来のリノール酸から産生される HYA (10-hydroxy-*cis*-12-octadecenoic acid) と呼ばれる代謝物が、脂肪肝の重症型である非アルコール性脂肪肝炎を改善することをマウスを用いた研究により明らかにしました。

非アルコール性脂肪肝炎は、肥満や糖尿病、脂質異常症、高血圧症などに高率に合併し、肝硬変や肝がんに行進することのある予後不良の慢性肝疾患です。本疾患の有病者数は、国内において 200～300 万人と推定されておりますが、現在まで非アルコール性脂肪肝炎の治療薬として承認された薬剤はありません。研究グループは、非アルコール性脂肪肝炎に対して一定の効果を持つことが知られている 2 型糖尿病治療薬ピオグリタゾンが腸内細菌叢における *Lactobacillus* を増加させることにより、マウス組織中の HYA 量を増加させることを見出しました。さらに、高脂肪食を長期摂取することによって生じる非アルコール性脂肪肝炎が HYA の投与によって改善すること、さらに、そのメカニズムとして肝臓の線維化に重要な役割を担う肝星細胞（注 1）の活性化を HYA が抑制することを解明しました。

非アルコール性脂肪肝炎において認められる病理組織像のうち、肝臓の線維化の程度は予後の悪化と最も強く関連することが知られています。腸内細菌代謝物である HYA は、肝臓の線維化を抑制することにより非アルコール性脂肪肝炎に対する新しい治療法を提供する可能性が期待されます。

この研究成果は、科学雑誌「Scientific Reports」オンライン版（11 月 3 日付）に掲載されました。

ポイント

- ✓ *Lactobacillus* に代表される乳酸菌などの腸内細菌によって食事脂質由来のリノール酸（注 2）から産生される腸内細菌代謝物 HYA が非アルコール性脂肪肝炎を改善することを明らかにしました。
- ✓ HYA は肝臓の線維化に重要な役割を担う肝星細胞の活性化を抑制することで、肝臓の線維化を改善しました。

- ✓ 非アルコール性脂肪肝炎において認められる病理組織像のうち、肝臓の線維化の程度が予後の悪化と最も強く相関することが知られています。HYA は、肝臓の線維化を改善することにより、非アルコール性脂肪肝炎の新しい治療法を提供する可能性が期待されます。

研究の背景

肝臓に脂肪が過剰に蓄積した状態を脂肪肝といい、飲酒量が多くないにもかかわらず認められる脂肪肝を非アルコール性脂肪性肝疾患と呼びます。非アルコール性脂肪性肝疾患の多くは進行することは稀ですが、10-20%は非アルコール性脂肪肝炎と呼ばれ、肝硬変や肝がんへと進行する可能性のある予後不良の疾患であることが知られています。非アルコール性脂肪肝炎の有病者数は、日本において200~300万人、全世界では数億人と推定されており、今後も増加すると見込まれています。

非アルコール性脂肪肝炎の発症には、遺伝的背景に加え肥満の有無が重要な要因となると考えられています。肥満の改善が、非アルコール性脂肪肝炎を改善させることが報告されていますが、食事や運動療法のみで体重を減量し維持することは必ずしも容易ではありません。また一方で、肥満のない標準体重の人においても非アルコール性脂肪性肝疾患や非アルコール性脂肪肝炎が認められることが報告されています。しかしながら、現在まで非アルコール性脂肪肝炎に対して承認された薬剤はなく、新規治療法の開発が期待されています。

研究の内容

研究グループは、非アルコール性脂肪肝炎に対して一定の効果を有することが知られている糖尿病治療薬ピオグリタゾンに着目しました。そして、肥満糖尿病マウスにピオグリタゾンを投与すると、腸内細菌叢における *Lactobacillus* が増加し、この結果、*Lactobacillus* によってリノール酸から産生される HYA と呼ばれる腸内細菌代謝物が、マウスの組織中で増加することを見出しました。

非アルコール性脂肪肝炎に対する HYA の効果を検証するために、正常マウスに、通常食、高脂肪食、HYA 含有高脂肪食、リノール酸含有高脂肪食、のいずれかを26週間与えて飼育し、肝臓の変化を評価しました。通常食を摂取したマウスと比べ高脂肪食を摂取したマウスの肝臓において、脂肪沈着、炎症細胞の浸潤、肝臓の線維化などの非アルコール性脂肪肝炎の変化が観察されました(図1)。一方、HYA 含有高脂肪食を摂取したマウスは高脂肪食を摂取したマウスと比べて、脂肪沈着、炎症細胞の浸潤、肝臓の線維化のいずれの変化も改善しましたが、特に線維化の改善が顕著でした(図1)。リノール酸含有高脂肪食

論文情報

・タイトル

A gut microbial metabolite of linoleic acid ameliorates liver fibrosis by inhibiting TGF- β signaling in hepatic stellate cells

DOI : 10.1038/s41598-023-46404-5

・著者

Nanaho Kasahara^{1,8}, Yukiko Imi^{1,8}, Reina Amano¹, Masakazu Shinohara^{2,3}, Kumiko Okada⁴, Yusei Hosokawa⁴, Makoto Imamori⁴, Chiaki Tomimoto⁵, Jun Kunisawa⁶, Shigenobu Kishino⁷, Jun Ogawa⁷, Wataru Ogawa⁴, Tetsuya Hosooka^{1,4,6,*}

1. 静岡県立大学食品栄養科学部栄養生命学科栄養生理学研究室
2. 神戸大学大学院医学研究科 分子疫学
3. 神戸大学大学院医学研究科 質量分析総合センター
4. 神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学
5. Noster 株式会社 R&D 本部
6. 医薬基盤・健康・栄養研究所 ヘルス・メディカル微生物研究センター
7. 京都大学大学院農学研究科 応用生命科学専攻 発酵生理及び醸造学分野
8. 共筆頭著者

* 責任著者

・掲載誌

Scientific Reports

問い合わせ先

■ 静岡県立大学薬食生命科学総合学府 栄養生理学研究室

准教授 細岡哲也

TEL: 054-264-5533 E-mail: [thosooka](mailto:thosooka@u-shizuoka-ken.ac.jp) (ここに@を入れる) u-shizuoka-ken.ac.jp

研究室ホームページ: <https://www.nutriphysiol.com/>