

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

研究テーマ	非アルコール性脂肪性肝疾患患者の肝線維化・脂肪沈着に対する リノール酸代謝物 HYA の有効性の検証				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部 栄養生理学 研究室・准教授	氏名	細岡 哲也
	研究分担者	所属・職名	小松クリニック・院長	氏名	小松 勝利
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	食品栄養科学部 栄養生理学 研究室・准教授	氏名	細岡 哲也

<b>講演題目</b>
腸内細菌代謝物 HYA は肝星細胞における TGF $\beta$ 経路の抑制により NASH における肝線維化を改善する
<b>研究の目的、成果及び今後の展望</b>
<p>非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) あるいはその重症型である非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は、肥満や糖尿病、脂質異常症などに関連する疾患であり、その有病者数は世界的に増加し、医学的に大きな問題となっている。NASHは、肝硬変や肝臓に進展しうる予後不良の疾患だが、その病態メカニズムは不明な点が多く、現在まで特異的な治療法は開発されていない。代表者らは、NASHの病理組織変化に一定の改善効果を有する糖尿病治療薬ピオグリタゾンが、肥満糖尿病モデルKK-Ayマウスの組織中において、HYA (10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid) をはじめとするリノール酸代謝物を増加させることを見出した。リノール酸代謝物は、リノール酸が飽和化される過程で産生されるが、その飽和化に関わる酵素は哺乳類には存在せずLactobacillus属などの腸内細菌が保有する。実際、糞便を用いた16S rRNAアンプリコン解析において、ピオグリタゾンは、KK-Ayマウスの腸内細菌叢におけるLactobacillus属を増加させたことから、ピオグリタゾンは腸内細菌叢を変化させることにより組織中リノール酸代謝物を増加させることが示された。さらに、代表者らは、食事誘導性NASHモデルへのHYA投与実験において、HYAが肝星細胞におけるTGF<math>\beta</math>経路を抑制することにより、NASHにおける肝病理組織像を改善することを明らかとした (Kasahara N, Imi Y et al, Sci Rep, 13: 18983, 2023)。本研究は、NAFLDを有する患者の肝線維化・脂肪沈着に対するHYAの有効性を検証することを目的とし、今年度は、研究実施のための研究体制の整備と浜松医科大学における特定臨床研究審査の申請を行った。実施医療機関である小松クリニックおよび吉見内科において、20歳以上70歳未満のNAFLDの患者45名を対象として、16週間のHYA投与を行い、投与前後におけるALT値の変化を主要評価項目としてHYAの有効性を検証する特定臨床研究を行う。2024年3月の特定臨床研究審査を経て、4月より実際に開始する計画である。</p>