

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07966

研究課題名（和文）腸管バリアに注目した非アルコール性脂肪肝疾患の新規治療の開発

研究課題名（英文）Development of a Novel Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Focusing on the Intestinal Barrier

研究代表者

結束 貴臣（KESSOKU, Takaomi）

横浜市立大学・医学部・客員講師

研究者番号：30738620

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：非アルコール性脂肪肝患者で高度線維化を有する患者ではフェカリバクテリウムが便中で低下している。さらに便中で低下しているフェカリバクテリウムは、血中のエンドトキシンや腸管バリア機能と有意な相関があることが明らかとなった。肝細胞癌マウスモデルに対して、フェカリバクテリウムを投与すると、肝細胞癌の進展が抑制され、その機序は腸管バリアおよびCD8T細胞が関連していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NAFLD-HCC症例でフェカリバクテリウムを増やす治療や腸管バリア、CD8をターゲットとした新規治療開発が重要である。

研究成果の概要（英文）：Fecalibacterium is decreased in stools in patients with non-alcoholic fatty liver and advanced fibrosis. Administration of Fecalibacterium to a mouse model of hepatocellular carcinoma inhibited the progression of hepatocellular carcinoma, and the mechanism was related to the intestinal barrier and CD8 T cells.

研究分野：消化器内科学

キーワード：非アルコール性脂肪肝疾患 腸管バリア フェカリバクテリウム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

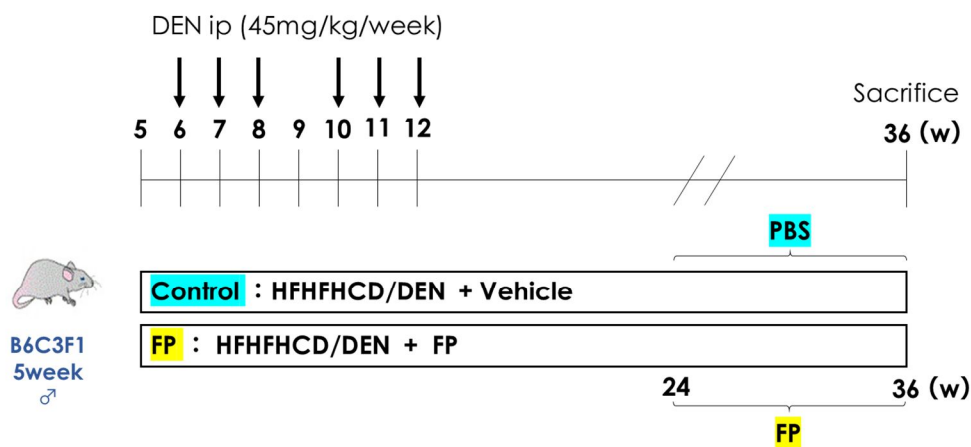
非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis:NASH)は脂肪肝を主体とした肝の炎症性疾患であり、肝硬変や肝細胞癌を伴う進行性の疾患であるが、その病態進展機序は未だ不明である。我々はこれまでに、肥満における肝臓での腸内細菌由来エンドトキシン(ET)過剰応答によるNASH進展機序を解明し報告している(Imajo K et al. Cell Metab 2012)。また、さらなる検討により線維化進展NASH患者では腸管透過性が亢進し、血中ETが増加することを確認するとともに次世代シーケンサーを用いた糞便菌叢解析によりFecalibacterium属(FB)が有意に減少することを発見した。NASH病態進展にはFB低下に伴い腸管透過性の亢進を介して血中ETの増加することが一つの鍵であると考えられたため、FB生菌を用いてNASHモデルマウスに対する効果を検討したところET、腸管透過性の改善とともにNASH病態改善を認めた。

2. 研究の目的

FBが腸管透過性を介してNASH病態に及ぼすメカニズムを検討すること。

3. 研究の方法

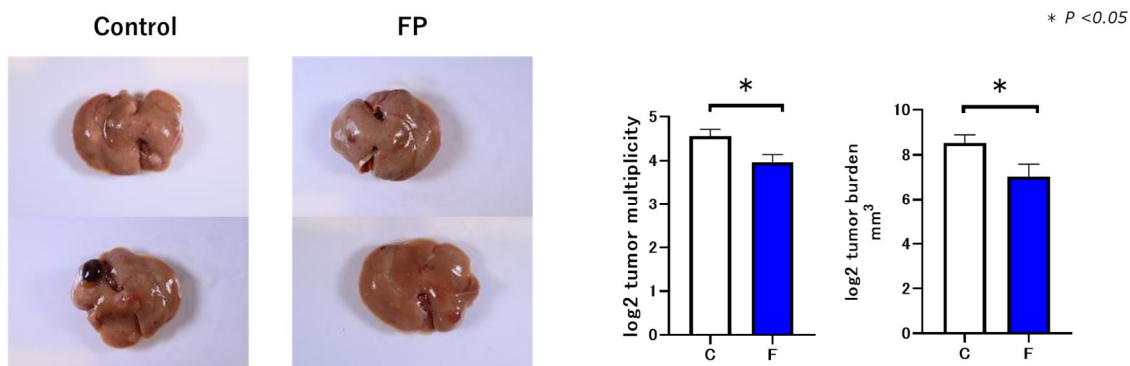
2021-2023年度の実績として、高脂肪高果糖高コレステロール食負荷非アルコール性脂肪性肝炎の発癌モデルを安定的に作成することに成功した。またフェカリバクテリウムの経口ゾンデ投与を解剖前2か月間施行し、表現型およびメカニズムについて検討した。



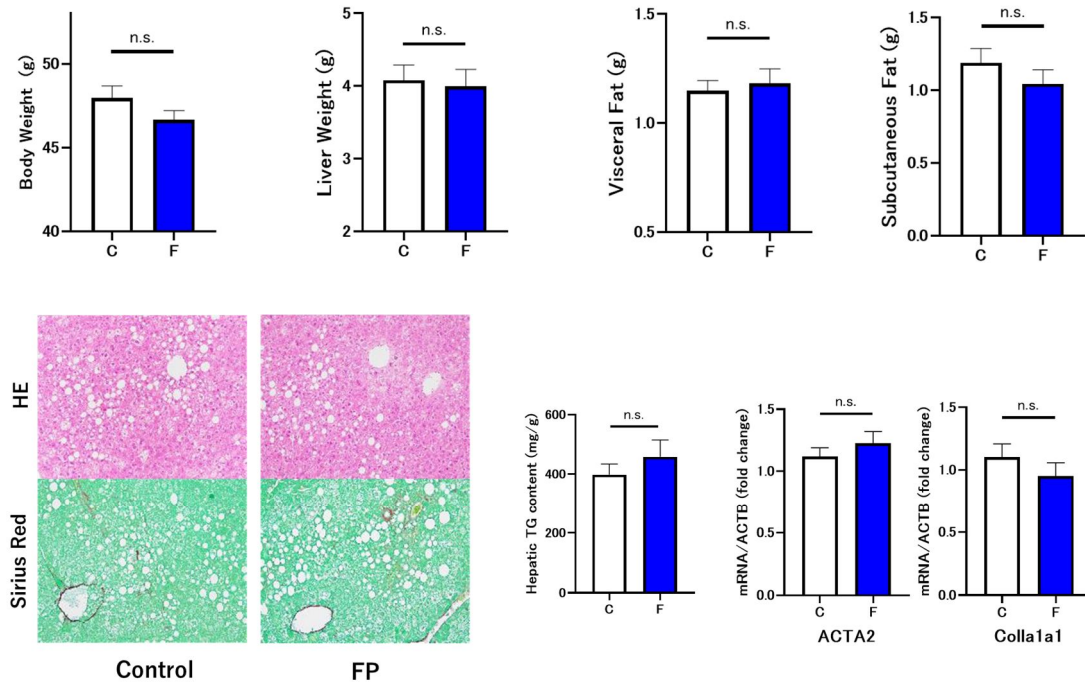
- Daily oral administration of FP or Vehicle from 24 to 36 weeks of age.
- Tumors larger than 0.5 mm in diameter that could be seen on the liver surface were counted.
- The intestinal permeability was evaluated using FITC-D of 4,000kDa.

4. 研究成果

フェカリバクテリウム投与群では、腸管透過性の低下に加えて、肝臓内の腫瘍の大きさや個数、体積が有意に低下していた。

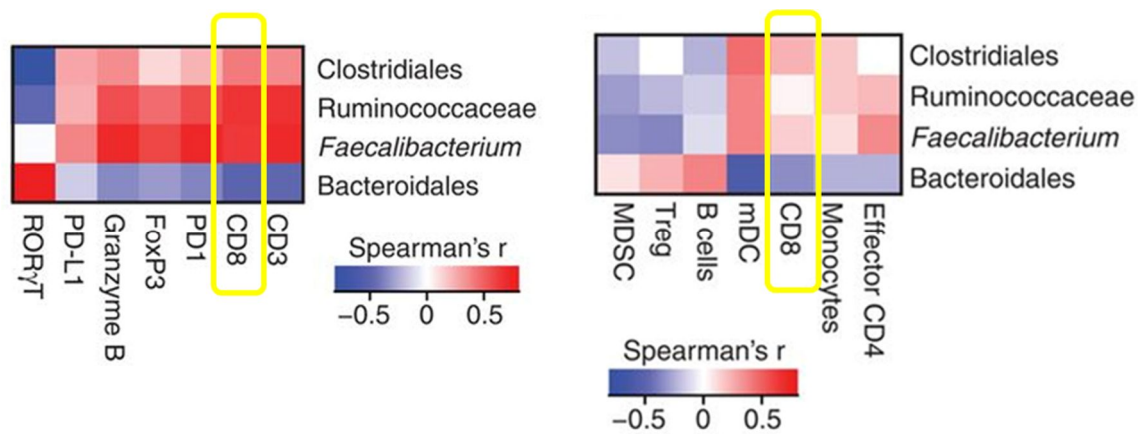


体重の減少を認めない他、肝臓の病理所見では、背景肝の変化は認められなかった。



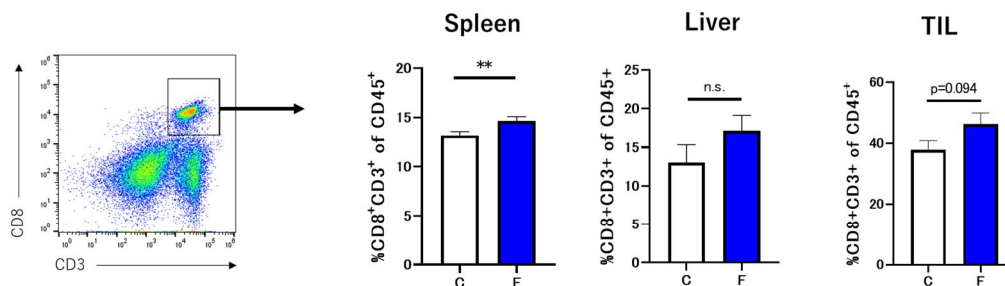
本研究結果から、フェカリバクテリウムは腸管透過性の改善、肝腫瘍縮小予防効果を認めた。

計画通りに肝臓癌モデル作成やフェカリバクテリウムの投与ができており、仮説に見合った研究結果が得られているため。



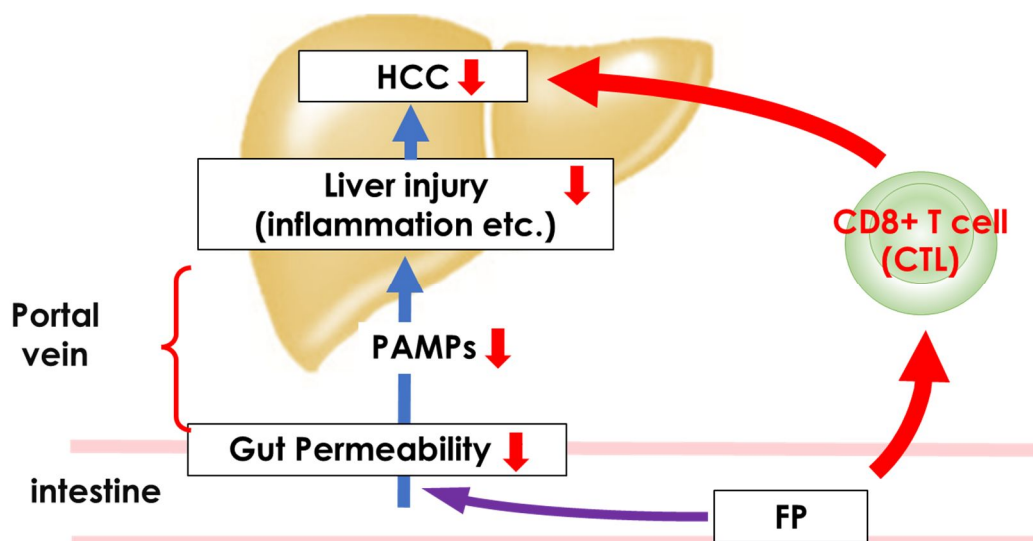
CD8 とフェカリバクテリウムが正の相関を示していた。

肝腫瘍内の背景肝や大腸上皮の遺伝子、蛋白、免疫細胞の解析を行った。腫瘍による背景肝の脂肪化や線維化は変わらなかった。大腸上皮のタイトジャンクション遺伝子である、CLDN4,8, 15 が有意にカイン前しており、腫瘍内 CD8 の増加を認めた。



- FP suppresses progression of NASH-related HCC
- It improves intestinal permeability and ameliorates liver damage due to inflammation and other factors
- It enhances systemic and antitumor immunity

腸管透過性を介して肝腫瘍の増大が起きているかどうか DSS 腸炎モデルを用いて、裏とり実験を計画したところ、DSS 処理をした群では、フェカリバクテリウムによる腫瘍増殖がキャンセルされていた。



フェカリバクテリウムは、NASH 関連 HCC の進展を抑制した。

フェカリバクテリウムは腸管透過性ルートまたは CD8 ルートを介して HCC 抑制に寄与している可能性が考えられる。

小林貴、結末貴臣、中島淳：Treatment with Faecalibacterium prausnitzii suppresses the progression of NASH-related HCC. 日本消化器学術週間 2020 年 ワークショップ 14-6

結末貴臣、中島淳：腸内細菌/腸管バリアを標的とした非アルコール性脂肪肝疾患に対する新規治療開発. シンポジウム プロバイオティクスによる疾患制御/予防. 2023 年 11 月 12 日(日) . 9:00 ~ 10:30.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kasai Yuki, Kessoku Takaomi, Nakajima Atsushi	4. 巻 13
2. 論文標題 Association of Serum and Fecal Bile Acid Patterns With Liver Fibrosis in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Observational Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 e00503 ~ e00503
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14309/ctg.0000000000000503	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------