

(添付資料)

■研究の背景

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患(MASLD)(以前は、非アルコール性脂肪性肝疾患あるいは NAFLD と呼ばれた)は肥満に伴って生じる代表的な代謝性肝疾患ですが、同程度の肥満でも脂肪肝を発症する人と、しない人がいることから、脂肪組織への中性脂肪の蓄積そのものよりも、脂肪組織自体の機能不全が肝臓を含む種々の臓器に悪影響を及ぼし、様々な病態が形成されると考えられています。研究チームはこれまでに、肥満によって脂肪組織の中性脂肪貯蔵能や代謝制御の柔軟性が破綻する「脂肪組織不全」が、肝臓への脂質流入を増大させて脂肪肝を惹起することを、脂肪組織を起点とした視点から提示してきました。

また、インスリン受容体に変異を持つ *Insr*^{P195L/+}マウスでは、高脂肪食負荷下で脂肪組織の脂肪分解がインスリンによって十分に抑制されず、脂肪分解で産生されたグリセロールが肝臓に取り込まれ、肝臓での糖新生^{注6)}が亢進するとともに、肝臓の胆汁酸代謝に変化が生じることを報告しました。さらに、野生型マウスの皮下脂肪に高脂肪食を負荷した *Insr*^{P195L/+}マウスに移植すると、肝臓での糖新生が抑制されるとともに、

HDCA が有意に上昇することを見出しました。

そこで研究チームは今回、その HDCA に着目し、高脂肪食を負荷したマウスに HDCA を投与したところ、脂肪肝が有意に抑制されたことから、その脂肪肝抑制効果と作用機序の解析を行いました。

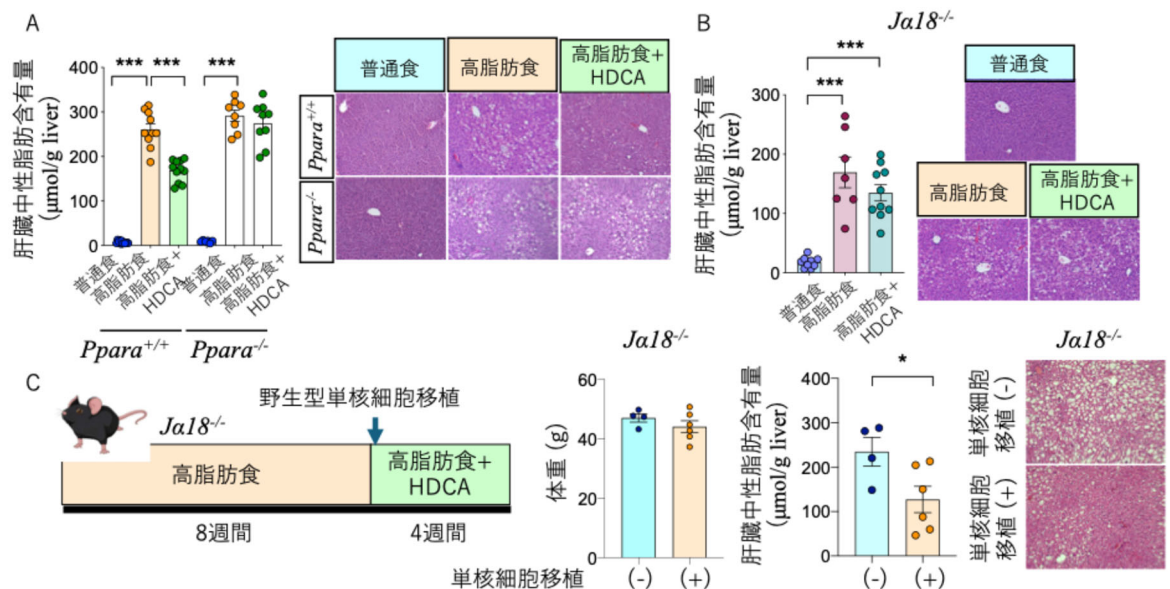


図1：HDCAはiNKT細胞/IFN-γを介して免疫代謝経路でPPARα依存的に脂肪肝を抑制

■研究の成果

1. HDCA は iNKT 細胞・IFN-γ を介した免疫代謝経路で PPARα 依存的に脂肪肝を抑制する。

高脂肪食を負荷したマウスに HDCA を投与すると、肝臓内の iNKT 細胞が増加して IFN-γ の産生が促進され、これに伴い脂肪酸酸化に関わる遺伝子群の発現が PPARα 依存的に上昇し、肝臓の中性脂肪蓄積が抑制されました。一方、iNKT 細胞を欠損させたマウス (*Ja18*^{-/-}) や、PPARα を欠損させたマウス (*Ppara*^{-/-}) では、HDCA によるこの脂肪肝抑制効果は認められませんでした (図 1)。

2. HDCA は血中 GLP-1 濃度を上昇させ、GLP-1 シグナル依存的に脂肪肝を抑制する

HDCA 投与は血中の GLP-1 濃度も上昇させました。さらに、GLP-1 受容体ノックアウトマウス (*Glp1r*^{-/-}) では、HDCA による脂肪肝抑制効果も消失しました (図2)。

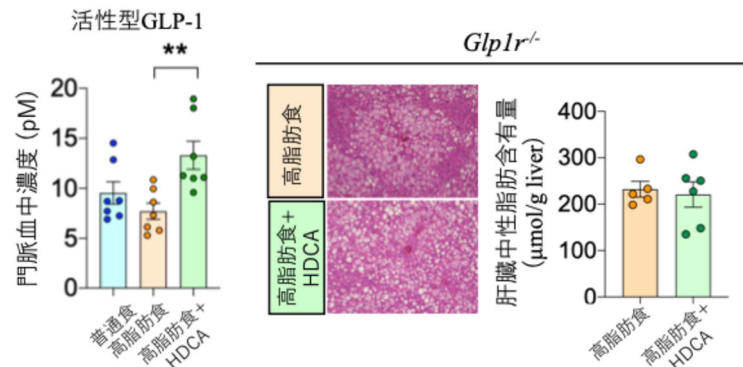


図2：HDCAはGLP-1を上昇させ、GLP-1が脂肪肝抑制に必須の役割

3. HDCA の脂肪肝抑制には iNKT 細胞経路と GLP-1 経路は独立しつつ、いずれも PPAR α シグナルを必要とする

GLP-1 受容体作動薬を投与すると、野生型および *Ja18*^{-/-} では高脂肪食による脂肪肝が抑制されましたが、*Ppara*^{-/-} および *Glp1r*^{-/-} では脂肪肝は抑制されませんでした (図3)。

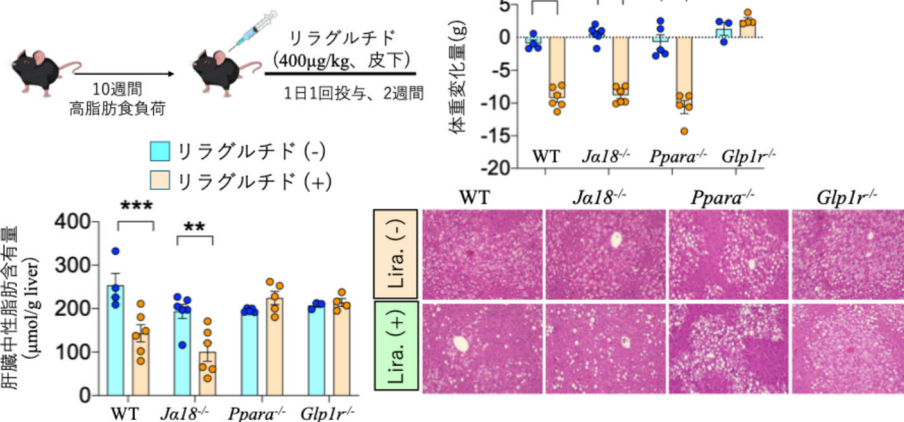


図3：GLP-1の脂肪肝抑制にはPPAR α シグナルが必須

■今後の展望 (図4)

本研究により、HDCA は iNKT 細胞/IFN- γ を介した免疫代謝経路と、GLP-1 を介した内分泌経路という互いに独立した2つの経路によって脂肪肝を抑制していること、そしてこの2つの

経路がいずれも最終的に PPAR α を活性化することが示されました。このように HDCA は単一の分子や経路のみを標的とするのではなく、複数の経路に同時に働きかける「マルチターゲット治療」としての HDCA の可能性が示されたことで、今後、脂肪肝や脂肪肝炎 (MASH) に対する新たな治療戦略としての安全性・有効性のさらなる検証と、臨床応用に向けた研究の進展が期待されます。

■用語解説

注6) 糖新生：空腹時に、タンパク質や脂肪を材料として新たなブドウ糖を作り出し、血糖値を一定に保つ生体システムである。

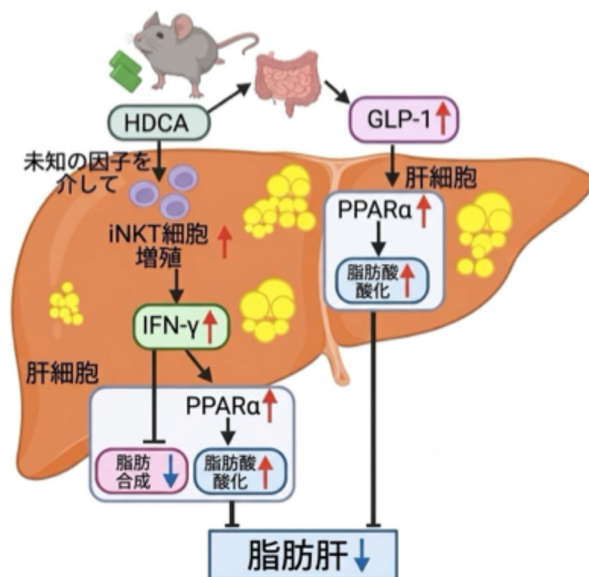


図4：HDCAの脂肪肝抑制機構