

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	堂原 彰敏
Reduction of endotoxin attenuates liver fibrosis through suppression of hepatic stellate cell activation and remission of intestinal permeability in a rat non-alcoholic steatohepatitis model.			
(和訳)非アルコール性脂肪肝炎(NASH)モデルのラットにおいて、エンドトキシンの減少が肝星細胞の活性化抑制と腸管透過性改善を介して肝線維化進展を抑制する。			

### 論文内容の要旨

【目的】近年、自然免疫が肝線維化進展において重要な役割を果たすとされるが不明な点も多い。そこで今回は新たに、内因性エンドトキシン(Et)とその受容体である Toll-like receptor 4(TLR4)を介する自然免疫が肝線維化進展に及ぼす影響と作用機序を明らかにする。

【方法】雄性 F344 ラットにコリン欠乏アミノ酸(CDAA)食を投与して実験的肝線維症を作製した。難吸収性抗菌薬である Polymixin B 1g/L および Neomycin 3g/L を飲料水に溶解し、1週休薬・3週投与を2回繰り返し計8週間投与した。肝線維化の程度について組織学的に検討し、 $\alpha$ -SMA を指標とした活性化肝星細胞(Ac-HSC)の免疫染色、肝内の Total collagen、TGF- $\beta$  量について解析を加えた。さらに、TLR4 の肝と小腸における mRNA 発現、および血中 Et を反映するとされる LPS 結合蛋白(LBP) mRNA 発現について検討した。腸管透過性亢進については、FITC 標識デキストラン投与4時間後に門脈血の蛍光強度を測定すると共に、代表的な小腸細胞結合蛋白(TJP)である ZO-1、Claudin-4 の発現を蛍光免疫染色を用いて解析した。

【結果】抗菌薬群では CDAA 群に比し、肝線維化は有意に抑制され、Ac-HSC の増加も同様に抑制された。なお、collagen、TGF- $\beta$  発現は mRNA、蛋白量共に線維化の程度とほぼ平行するように抗菌薬投与により抑制されていた。肝における TLR4 と LBP の発現も、CDAA 投与群で線維化進展に伴い有意に増加し、抗菌薬投与により線維化の抑制に平行して有意に抑制されていた。一方、小腸における TLR4 は有意な変化を示さなかった。CDAA 投与による小腸透過性亢進に伴って TJP 発現は低下したが、抗菌薬投与により透過性亢進は改善し、TJP 発現も回復した。

【結論】ラット肝線維化モデルにおいて、TLR4 を介した自然免疫、および TJP 発現低下による腸管透過性亢進が重要な役割を果たしており、難吸収性抗菌薬による肝での TLR4 抑制、および腸管透過性の制御は肝線維化進展予防の新しいアプローチとなり得ると考える。