

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名	小泉 有利
（ 題 名 ） Effects of elafibranor on liver fibrosis and gut barrier function in a mouse model of alcohol-associated liver disease （ 和 訳 ） アルコール関連肝疾患のマウスモデルにおける肝線維症および腸管バリア機能に対するエラフィブラノールの効果 （ 要 旨 ） 【背景・目的】アルコール関連肝疾患（ALD）は、肝臓関連の罹患率および死亡率の主な原因ですが、ALD 関連の肝線維症を予防する治療標的や治療法はありません。ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）α は、肝脂質恒常性、炎症およびアポトーシスの制御を担い、アルコール関連肝疾患（ALD）では、肝性 PPARα の阻害を伴います。一方で、PPARδ の活性化は、腸や肝臓において細胞生存を促進し、組織障害を抑制することが報告されております。本研究では、ALD モデルマウスを用いて PPARα / δ 作動薬である Elafibranor（EFN）がアルコール性肝障害や腸管バリア機能へ及ぼす効果について検討を行いました。 【方法】ALD 関連の肝線維化を誘発するために雌の C57BL/6J マウスに 2.5%エタノール含有液体飼料を与え、四塩化炭素の腹腔内注射を週 3 回 8 週間行いました。コントロール（Ct1）群、ALD+vehicle（Veh）群、ALD+EFN 低用量（3mg/kg）（EFN-L）群、高用量（10mg/kg）（EFN-H）群の 4 群に分け、脂肪性肝炎、線維症、腸管バリアへの EFN の効果を評価するために、組織学的および分子学的分析を行いました。また HepG2 への脂肪毒性および Caco-2 バリア機能に対する EFN の効果は、細胞実験によって評価を行いました。 【結果】Veh 群における肝脂肪化、アポトーシス、炎症、線維化は、EFN-L/H 群では顕著に軽減されていきました。肝組織中の脂質代謝関連マーカーは、EFN-L/H 群では脂肪分解、β 酸化マーカーの発現上昇を認めました。In vitro では、主に PPARα 活性化を通して、エタノールで刺激された HepG2 細胞の脂肪分解と β 酸化を促進し、オートファジーと抗酸化能力を改善しました。腸管への作用に関して、Veh 群では Ct1 群に比べて、腸管タイトジャンクション蛋白（TJP）の発現が低下し、腸管透過性が亢進していましたが、EFN-L/H 群では TJP 発現増強、腸管透過性の改善とともに、肝組織中の LPS 結合蛋白、炎症性サイトカインの発現低下が見られました。さらに、Veh 群では肝/腸管組織におけるオートファジーが抑制されていましたが、EFN-L/H 群では改善を認めてました。Caco-2 細胞を用いた評価では、腸バリア機能に対する改善効果は、主に PPARδ 活性化を通じたものでした。 【結論】EFN は、脂質代謝改善と肝細胞アポトーシスを阻害し、肝細胞のオートファジー能力と抗酸化能力を強化し、腸管透過性改善などの作用を介して、ALD 関連の線維症を軽減させる可能性が示唆されました。	