

研究課題(テーマ)		腸内細菌を調整する難治性肝疾患治療薬の開発	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	医薬品工学科	教授	長井 良憲
	医薬品工学科 医薬品工学科	准教授 准教授	古澤 之裕 安田 佳織
研究結果の概要			
<p>【研究目的】</p> <p>非アルコール性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis: NASH)は、世界的にもアンメットメディカルニーズが高い疾患である。近年我々は、ヒト NASH に近い病態を示す新規モデルマウスを用いて、線維化における免疫系及び腸内細菌叢の役割を明らかにした。本研究では、当該 NASH モデルマウスを用いて、免疫調節作用が知られている生理活性物質(名称非公開)が NASH を予防または治療することができるかどうかを検討した。</p> <p>【研究成果】</p> <p>まず、NASH 誘導食または通常食を 4, 8, 12, 24 週間摂餌したマウスの当該生理活性物質の血中濃度を LC/MS/MS で測定した。その結果、NASH 誘導食摂餌マウスにおける血中濃度は、摂餌 4 週の時点で通常食摂餌マウスに比べて顕著に減少していた。この濃度減少は 24 週摂餌まで同程度に観察された。さらに、肝臓において当該生理活性物質の生合成に重要な 2 種類の酵素の発現を測定したところ、通常食摂餌マウスに比べて NASH 誘導食摂餌マウスでは両酵素の発現低下を認めた。</p> <p>そこで、NASH 誘導食摂餌マウスに、週 3 回当該生理活性物質または溶媒(コーラ油)を 4 週間または 8 週間連続で経口投与した。投与後の解析の結果、両者の肝臓重量および肝障害の指標である血漿 ALT 値に大きな差を認めなかった。今後、肝臓における病理組織学的検査やリアルタイム PCR による炎症・線維化関連遺伝子の発現解析を実施し、当該生理活性物質の抗 NASH 作用を詳細に検討する。一方、当該生理活性物質投与により、肝臓重量や血漿 ALT 値の改善を認めなかったことから、投与量や投与期間を変更し、再試験を実施することを予定する。</p> <p>本研究では、異なる研究室の大学院生及び学部生が研究を実施し、教育面で大きな効果をもたらした。さらに研究室間の連携や共同研究が大いに進み、学生が筆頭著者の共同研究成果を 1 年間で 5 報発表することができたことは特筆すべきことである(下記参照)。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ishibashi R, et al. <i>Mol Nutr Food Res</i>. 2022 May;66(10): e2101119. 2. Yamanouchi Y, et al. <i>Mol Nutr Food Res</i>. 2022 Nov;66(22): e2200063. 3. Tada Y, et al. <i>Int J Mol Sci</i>. 2022 Oct 31;23(21):13251. 4. Chudan S, et al. <i>Food Funct</i>. 2023 Feb 21;14(4):2188-2199. 5. Kasai K, et al. <i>Int J Mol Sci</i>. 2023 Feb 17;24(4):4050. 			
今後の展開			
<p>今後は投与量を増量し、経時的に血中濃度を測定することで補充効果を検討する。また、当該 NASH モデルでは、12 週間以上の摂餌により明瞭な線維化が誘導されるため、12 週間以上の長期投与による抗線維化作用を検討する。さらに、投与による抗 NASH 作用を認めた際には、当該生理活性物質の用途特許出願も予定する。</p>			