

論 文 内 容 要 旨

Periostin antisense oligonucleotide prevents hepatic steatosis and fibrosis in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis

(非アルコール性脂肪肝炎マウスモデルにおいて、ペリオスチンアンチセンス核酸は肝脂肪化と線維化を抑制する)

Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020, in press.

主指導教員：伊藤 公訓 教授

(医系科学研究科 総合診療医学)

副指導教員：木村 浩彰 教授

(医系科学研究科 リハビリテーション学)

副指導教員：菅野 啓司 准教授

(医系科学研究科 総合診療医学)

小林 知貴

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

要旨

【目的】 アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は、飲酒歴がないにも関わらず脂肪肝から肝炎や肝硬変・肝臓癌へ進行する病態で、その患者数は世界的に増加傾向である。現在のところ、NASH に対して生活習慣の改善以外に確立された薬物療法はない。ペリオスチンは細胞外マトリックス蛋白質の1つで、組織のリモデリングや線維化に関与していることが報告されている。我々はこれまでに、ペリオスチンが肝臓において線維化を促進する中心的な分子であることを明らかにした（Sugiyama A, et al. *Journal of Gastroenterology*, 2016）。一方で、ペリオスチンは肝脂肪化に関与することも明らかになってきた（Lu Y. et al. *J Clin Invest*, 2014）。本研究では、新たな創薬手法として注目を集めている核酸医薬であるアンチセンス核酸（ASO）を用い、ペリオスチン ASO の NASH モデルマウスにおける肝脂肪化および線維化の抑制効果を検討した。

【方法】 NASH モデルマウスとして、8 週齢の雄性 C57BL/6J マウスにコリン欠乏高脂肪食（CDAHFD）を 4 週間与え、同時にペリオスチン ASO（100mg/kg）を週 1 回腹腔内に投与した。4 週後に ASO 投与群および非投与群において、肝臓における脂肪化および線維化の組織学的な評価と、関連分子の評価を行った。さらに、ペリオスチンの肝細胞への直接作用を評価する目的で、不死化ヒト肝細胞株（Hc3716）に遺伝子組み換えペリオスチンを添加し、肝細胞脂肪化の評価とそのメカニズムを解析した。

【結果】 CDAHFD 投与群では、通常食投与群と比較してペリオスチンの発現が有意に上昇しており、組織学的に著明な大滴性の脂肪沈着と肝線維化を認めた。一方、CDAHFD 食負荷にペリオスチン ASO 同時投与を行うと、有意にペリオスチンの発現が抑制され、組織学的に肝脂肪化と線維化の抑制を認めた。ペリオスチン ASO の投与により、脂肪酸酸化に関与する核内受容体 PPAR α とその下流遺伝子の発現が誘導された。脂肪酸 β 酸化の指標となる血清 β ヒドロキシ酪酸の上昇も認め、ペリオスチン抑制に伴い脂肪酸酸化が亢進したことが示唆された。さらに、遊離脂肪酸の取り込みに関与する CD36 や FATP の発現低下や、中性脂肪の排泄に関与する MTP の増加を認めた。肝線維化の指標となる、 α SMA や 1 型コラーゲンの発現や炎症性マーカーは、ペリオスチン ASO 投与群で有意に低下していた。Hc3716 に遺伝子組み換えペリオスチンを添加すると、PPAR α の発現低下と肝細胞への脂肪蓄積の増加を認めた。

【結論】 ペリオスチン ASO は、NASH モデルマウスにおいて肝脂肪化および線維化を有意に抑制した。そのメカニズムとして β 酸化の亢進や遊離脂肪酸の取り込み抑制など多くの機序に関与している可能性が示唆された。multiple hit theory の病態を呈する NASH において、ペリオスチン ASO は有効な次世代治療薬としての可能性が期待される。