

2021年3月31日

新潟大学

**非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）における
自律神経を介したセロトニンによる多臓器連関の関与を解明**
—NAFLDにおける自律神経経路を介した肝-脳-腸連関と新規治療への応用—

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は主に生活習慣病を背景にもつ慢性肝疾患です。肥満人口の増加とともに世界的に増加傾向にあり、NAFLD が原因の肝がんも増加しています。NAFLD の病態は未解明な部分が多く、そのため未だに決定的な治療法がありません。今回、新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野の高昌良（大学院生）、同大学医学部医学科総合診療学講座の上村颯也特任教授、同大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野の寺井崇二教授らの研究グループは、自律神経経路^(注1)を介したセロトニン^(注2)の変化が肝-脳-腸連関を介して NAFLD の病態に関与することを解明しました。

【本研究成果のポイント】

- NAFLD の病態には生活習慣病、遺伝的素因、環境因子などが関与すると考えられていますが、明確な病因は未解明で、決定的な治療法はありません。
- 脂肪毒性などに伴って、肝臓から脳へシグナルを伝達する自律神経経路（求心性経路）を遮断することで NAFLD の進行が抑制されました。
- 求心性内臓神経の遮断は、脳からの自律神経経路（遠心性経路）刺激に基づく小腸セロトニンの発現を低下させ、腸内細菌叢（腸内フローラ）や腸管のタイトジャンクション蛋白^(注3)に変化を生じさせました。
- これらの結果は、小腸のセロトニン受容体の拮抗薬の投与で再現されました。
- 求心性内臓神経シグナルと小腸のセロトニン発現を調節することが NAFLD の治療に有効であることが示唆されました。

I. 研究の背景

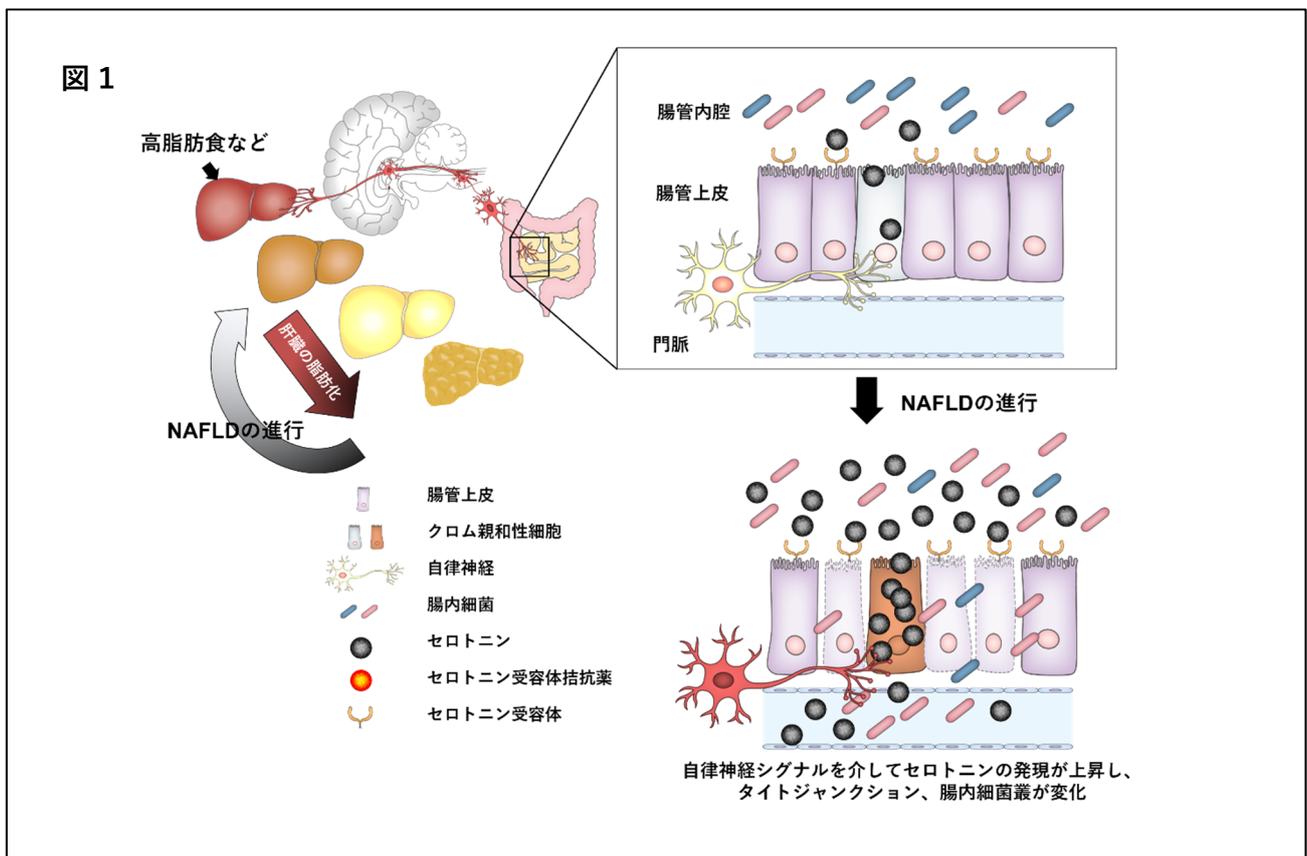
非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の患者は肥満人口と共に世界的に増加傾向にあります。NAFLD の病因として、生活習慣病、遺伝的素因、環境因子を含むさまざまな因子が知られ、これらが複雑に関与することが報告されています。最近、自律神経を介した腸-脳連関が腸内細菌叢（腸内フローラ）、短鎖脂肪酸、腸管バリア機能に影響することで、NAFLD の進行や肝がんの発生に関与することが報告されています。ただし、NAFLD の進行に影響を与える自律神経

系の分子メカニズムは解明されていませんでした。そこで、本研究グループではこの課題を解明するため、NAFLDの発症における自律神経を介した肝-脳-腸連関の関与を調べ、さらに、この自律神経の調節がどのようなメカニズムでNAFLDの進行に影響するのかについて検討しました。

II. 研究の概要

- ① NAFLDの進行過程に自律神経系のシグナル伝達が関与することを明らかにするために、NAFLDモデルマウスを、脂肪毒性を受けた肝臓からの求心性内臓神経の遮断を行う群と、行わない群の2群に分け、経時的にその後のNAFLDの進行を比較検討しました。また、腸管タイトジャンクション蛋白の発現、腸内細菌叢、小腸セロトニンについても評価しました(図1)。
- ② セロトニンの関与を詳しく解明するために、セロトニン受容体拮抗薬^(注4)を摂取させたマウスにおけるNAFLDの評価と腸管タイトジャンクション蛋白の評価も行いました。

図1. NAFLDモデルマウスにおける求心性内臓神経遮断の効果の検討



III. 研究の成果

求心性内臓神経を遮断した結果、小腸でのセロトニンの発現が抑制され、腸管タイトジャンクション蛋白の発現が上昇し、バリア機能が強固になり、NAFLDの進行が抑制されました。同時に腸内細菌叢も変化していました。これらの結果から、自律神経経路のシグナル伝達がNAFLDの病態進行に関与し、そのエフェクターの一つがセロトニンであることが明らかとなりました（図2）。

また、この結果はセロトニン受容体拮抗薬の投与により再現されました（図2）。以上より、NAFLDの病態において、自律神経経路を介した肝-脳-腸連関による小腸でのセロトニンの発現が、腸管バリア機能を低下させ、NAFLDを進行させることが明らかになりました。（図3）

図2. 求心性内臓神経遮断によるNAFLDの進行抑制とセロトニン発現、腸管バリアへの影響

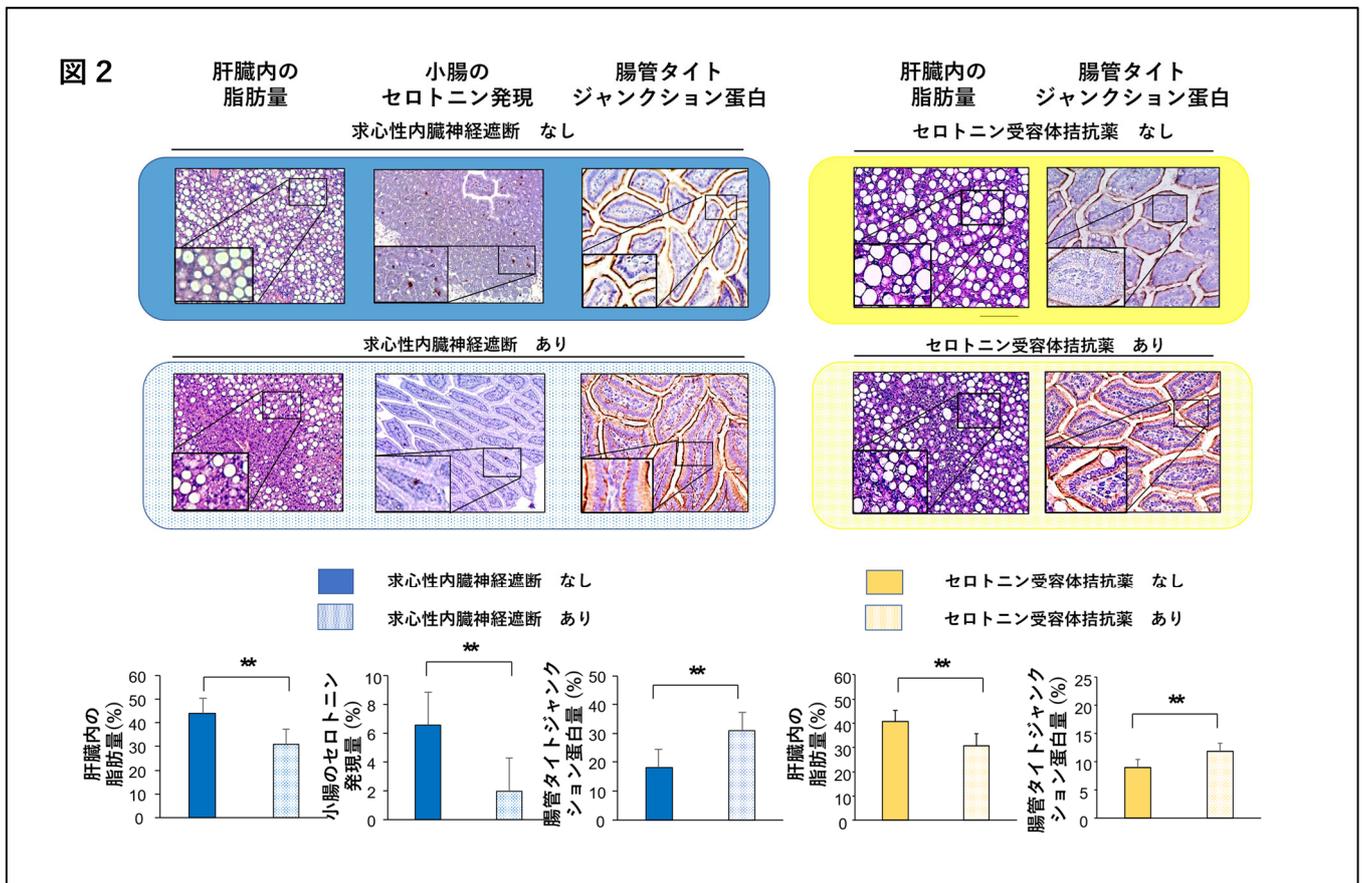
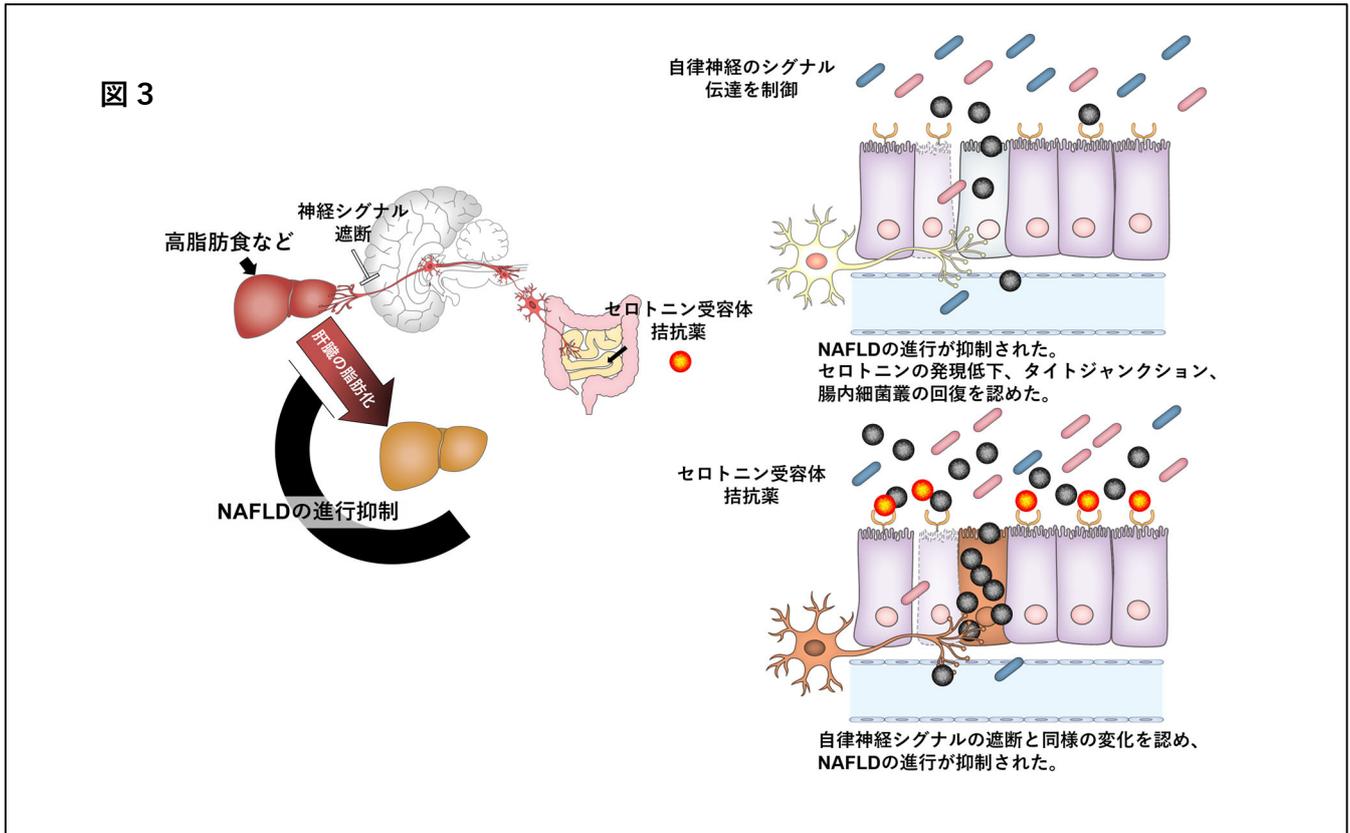


図 3. NAFLD の病態に係る自律神経経路とセロトニンの関与



IV. 今後の展開

本研究の結果から、NAFLD の患者さんにおいて、自律神経経路を介した多臓器連関が関与すること、セロトニンがエフェクターの一つであることが明らかとなりました。この発現調節が NAFLD の進行抑制に有用である可能性が示唆され、さらなる NAFLD の病態解明や、新たな治療の開発につながると考えます。

V. 研究成果の公表

これらの研究成果は、2021 年 3 月 28 日、Disease Models & Mechanisms 誌 (IF 4.651) に掲載されました。

論文タイトル: Modulation of serotonin in the gut-liver neural axis ameliorates the fatty and fibrotic changes in nonalcoholic fatty liver

著者: Masayoshi Ko, Kenya Kamimura, Takashi Owaki, Takuro Nagoya, Norihiro Sakai, Itsuo Nagayama, Yusuke Niwa, Osamu Shibata, Chiyumi Oda, Shinichi Morita, Atsushi Kimura, Ryosuke Inoue, Toru Setsu, Akira Sakamaki, Takeshi Yokoo, Shuji Terai

doi: 10.1242/dmm.048922

用語解説

注 1：自律神経経路

交感神経系と副交感神経系の2つの神経系で構成される末梢神経経路です。内臓の機能を調節する遠心性経路と内臓からの情報を中枢神経系に伝える求心性経路の2つの経路から成り立ちます。

注 2：セロトニン

主に小腸にあるクロム親和性細胞で産生され、90%が消化管粘膜に存在します。腸の蠕動亢進や血液凝固、血管収縮の調節を行い、脳内セロトニンは生体リズム、睡眠などに関与することが知られています。最近では、腸管バリア機能への影響や肝障害時の肝再生を促す働きなども報告されています。

注 3：タイトジャンクション蛋白

タイトジャンクション蛋白は、腸などの上皮組織を構成する上皮細胞に存在する細胞間接着装置であるタイトジャンクションを構成する蛋白です。細胞内裏打ち蛋白であるゾニューラ オククルディン (ZO: Zonula occludens)や膜貫通型タンパク質であるクローディン (Claudin) などが 있습니다。

注 4：セロトニン受容体拮抗薬

受容体に結合しますが、生体物質と異なり生体反応を起こさず、またその結合によって、本来、結合するはずの生体物質の結合を阻害し、生体応答反応を阻害する物質のことをいいます。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学

医学部医学科総合診療学講座／

大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野

特任教授 上村 顕也 (かみむら けんや)

E-mail : kenya-k@med.niigata-u.ac.jp

大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野

教授 寺井 崇二 (てらい しゅうじ)

E-mail : terais@med.niigata-u.ac.jp