



ヒオデオキシコール酸 (HDCA) が脂肪肝を抑制 - iNKT 細胞と GLP-1、2 つを介した経路がカギに -

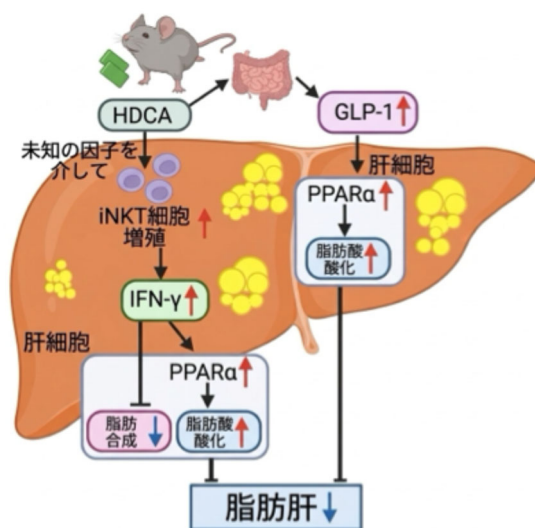
千葉大学国際高等研究基幹の李恩瑛准教授、同大学院医学研究院三木隆司教授らは、英国ケンブリッジ大学との国際共同研究チームにて、2 次胆汁酸の一種であるヒオデオキシコール酸 (HDCA) ^{注1)} が、高脂肪食により誘導される脂肪肝を、iNKT 細胞^{注2)} を介した免疫代謝経路と、GLP-1 ^{注3)} を介した内分泌経路という 2 つの独立した仕組みによって抑制することを明らかにしました。これら 2 つの経路はいずれも、脂肪酸酸化を担う核内受容体 PPAR α ^{注4)} の働きに依存しており、HDCA が複数の標的を介して脂肪肝を改善しうる「マルチターゲット治療」の候補薬となりうることが示されました。本研究成果により、脂肪肝の新たな治療戦略が確立され、臨床応用に向けた研究に貢献すること期待されます。

本研究成果は、2026 年 8 月 7 日に国際科学誌 Cell Reports にて公開されました。

(論文はこちら：[10.1016/j.celrep.2026.117822](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2026.117822))

■研究の背景 (詳細は別添参照)

研究チームは、これまでに肥満に伴う脂肪組織の機能不全が肝臓への脂質流入を増大させ、高脂肪食による脂肪肝の発症・進展を誘導することを、脂肪組織を起点とした視点から示してきました。また、糖尿病モデルマウスの解析から、脂肪組織の脂肪分解の変化が肝臓の糖新生や胆汁酸代謝と密接に関連すること、正常の脂肪組織を移植すると肝臓の糖新生が抑制されるとともに胆汁酸の一種である HDCA が有意に上昇することを見出しました。しかし、HDCA の増加が肝臓の代謝変化に寄与しているかは、これまで明らかにされていませんでした。



図：HDCAの脂肪肝抑制機構

■研究成果のポイント (詳細は別添参照)

1. HDCA は iNKT 細胞/IFN- γ ^{注5)} を介した免疫代謝経路で PPAR α 依存的に脂肪肝を抑制する

高脂肪食(HFD)を負荷したマウスに HDCA を投与すると、肝臓内の iNKT 細胞が増加して IFN- γ の産生が促進され、これに伴い脂肪酸酸化に関わる遺伝子群の発現が PPAR α 依存的に上昇し、肝臓の中性脂肪蓄積が抑制されました。一方、iNKT 細胞を欠損させたマウス(Ja18^{-/-})や、PPAR α を欠損させたマウス(Ppara^{-/-})では、HDCA による脂肪肝抑制効果は認められませんでした。

2. HDCA は GLP-1 を介した内分泌経路でも、PPAR α 依存的に脂肪肝を抑制する

HDCA 投与は血中の GLP-1 濃度も上昇させました。GLP-1 受容体作動薬を投与すると、野生型マウスおよび Ja18^{-/-}では HFD による脂肪肝が抑制されましたが、Ppara^{-/-}および GLP-1 受容体を欠損させたマウス(Glp1r^{-/-})では、この抑制効果は認められませんでした。さらに、Glp1r^{-/-}では HDCA そのものによる脂肪肝抑制効果も消失することが確認されました。

■今後の展望 (研究者コメント)

本研究により、HDCA は単一の分子や経路のみを標的とするのではなく、複数の経路に同時に働きかける「マルチターゲット治療」としての可能性が示されたことで、今後、脂肪肝や脂肪肝炎(MASH)に対する新たな治療戦略としての安全性・有効性のさらなる検証と、臨床応用に向けた研究の進展が期待されます。

■用語解説

注 1) ヒオデオキシコール酸 (HDCA) : 胆汁酸の一種で、特にブタの胆汁に多く含まれる 2 次胆汁酸。ヒトの腸内細菌も産生できることが報告され、脂質代謝や免疫機能への関与が近年注目されている。

注 2) iNKT 細胞 : 自然免疫と獲得免疫の両方の性質を併せ持つリンパ球の一種。特定の脂質抗原を認識して活性化し、IFN- γ などのサイトカインを速やかに産生することで周囲の細胞の機能を調節する。

注 3) GLP-1 (グルカゴン様ペプチド-1) : 小腸から分泌されるインクレチンの一種。インスリン分泌を促進するほか、近年は肝臓の脂肪代謝を改善させる作用も報告されている。GLP-1 受容体作動薬は糖尿病・肥満症治療薬として世界中の臨床で広く用いられている。

注 4) PPAR α (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α) : 肝臓に多く発現する核内受容体の一種で、脂肪酸の取り込みや酸化に関わる遺伝子群の発現を制御する転写因子。

注 5) IFN- γ : 主に活性化した T 細胞、NK 細胞、iNKT 細胞が産生するサイトカインで、免疫応答の調節に加え、細胞の代謝機能にも影響を与えることが知られている。

■論文情報

タイトル : Hyodeoxycholic acid suppresses hepatic steatosis in a PPAR α -dependent manner via distinct GLP-1- and iNKT cell-mediated pathways

著者 : Eunyoung Lee, Ryo Hatano, Mariko Takami, Masanori Fujimoto, Hayato Yoshikawa, Yukihiro Endo, Ryo Koyama-Nasu, Atsushi Onodera, Jing Li, Sergio Rodriguez-Cuenca, Sonia Rodriguez-Fdez, Ioannis Kamzolas, Yu-Hung Lin, Guillaume Bidault, Tomoe Noda, Hitoshi Shimano, Motoko Y. Kimura, Shinichiro Motohashi, Tomoaki Tanaka, Antonio Vidal-Puig, Takashi Miki

雑誌名 : Cell Reports

DOI : 10.1016/j.celrep.2026.117822

■研究プロジェクトについて

本研究は、以下の支援を受けて遂行されました。

- ・日本学術振興会・科学研究費助成事業（科研費）（19K06757、20K08583、22H02800、25K02439）
- ・科学技術振興機構（JST）（JPMJPF2301）

< 研究に関するお問い合わせ >

千葉大学大学院医学研究院 准教授 李 恩瑛

E-mail: eylee [at] restaff.chiba-u.jp

千葉大学大学院医学研究院 教授 三木 隆司

Tel: 043-226-2030 Mail: tmiki[at] faculty.chiba-u.jp

< 広報・報道に関するお問い合わせ >

千葉大学 広報室

Tel: 043-290-2018 Mail: koho-press [at] chiba-u.jp

※[at]を@に置き換えてください。



三木研究室

(添付資料)

■研究の背景

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患(MASLD)(以前は、非アルコール性脂肪性肝疾患あるいは NAFLD と呼ばれた)は肥満に伴って生じる代表的な代謝性肝疾患ですが、同程度の肥満でも脂肪肝を発症する人と、しない人がいることから、脂肪組織への中性脂肪の蓄積そのものよりも、脂肪組織自体の機能不全が肝臓を含む種々の臓器に悪影響を及ぼし、様々な病態が形成されると考えられています。研究チームはこれまでに、肥満によって脂肪組織の中性脂肪貯蔵能や代謝制御の柔軟性が破綻する「脂肪組織不全」が、肝臓への脂質流入を増大させて脂肪肝を惹起することを、脂肪組織を起点とした視点から提示してきました。

また、インスリン受容体に変異を持つ *Insr*^{P195L/+} マウスでは、高脂肪食負荷下で脂肪組織の脂肪分解がインスリンによって十分に抑制されず、脂肪分解で産生されたグリセロールが肝臓に取り込まれ、肝臓での糖新生^{注6)}が亢進するとともに、肝臓の胆汁酸代謝に変化が生じることを報告しました。さらに、野生型マウスの皮下脂肪に高脂肪食を負荷した *Insr*^{P195L/+} マウスに移植すると、肝臓での糖新生が抑制されるとともに、

HDCA が有意に上昇することを見出しました。

そこで研究チームは今回、その HDCA に着目し、高脂肪食を負荷したマウスに HDCA を投与したところ、脂肪肝が有意に抑制されたことから、その脂肪肝抑制効果と作用機序の解析を行いました。

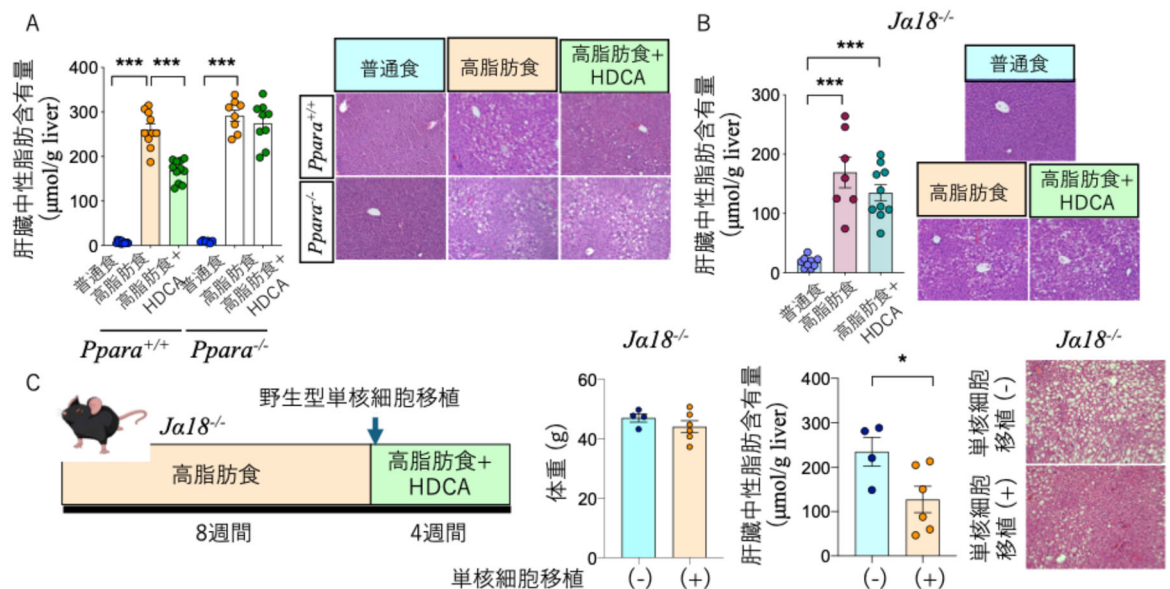


図1：HDCAはiNKT細胞/IFN-γを介して免疫代謝経路でPPARα依存的に脂肪肝を抑制

■研究の成果

1. HDCA は iNKT 細胞・IFN-γ を介した免疫代謝経路で PPARα 依存的に脂肪肝を抑制する。

高脂肪食を負荷したマウスに HDCA を投与すると、肝臓内の iNKT 細胞が増加して IFN-γ の産生が促進され、これに伴い脂肪酸酸化に関わる遺伝子群の発現が PPARα 依存的に上昇し、肝臓の中性脂肪蓄積が抑制されました。一方、iNKT 細胞を欠損させたマウス (*Ja18*^{-/-}) や、PPARα を欠損させたマウス (*Ppara*^{-/-}) では、HDCA によるこの脂肪肝抑制効果は認められませんでした (図 1)。

2. HDCA は血中 GLP-1 濃度を上昇させ、GLP-1 シグナル依存的に脂肪肝を抑制する

HDCA 投与は血中の GLP-1 濃度も上昇させました。さらに、GLP-1 受容体ノックアウトマウス (*Glp1r*^{-/-}) では、HDCA による脂肪肝抑制効果も消失しました (図2)。

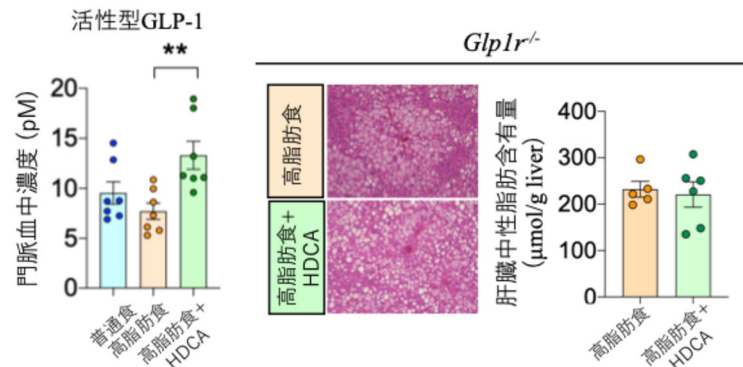


図2：HDCAはGLP-1を上昇させ、GLP-1が脂肪肝抑制に必須の役割

3. HDCA の脂肪肝抑制には iNKT 細胞経路と GLP-1 経路は独立しつつ、いずれも PPARα シグナルを必要とする

GLP-1 受容体作動薬を投与すると、野生型および *Ja18*^{-/-} では高脂肪食による脂肪肝が抑制されましたが、*Ppara*^{-/-} および *Glp1r*^{-/-} では脂肪肝は抑制されませんでした (図3)。

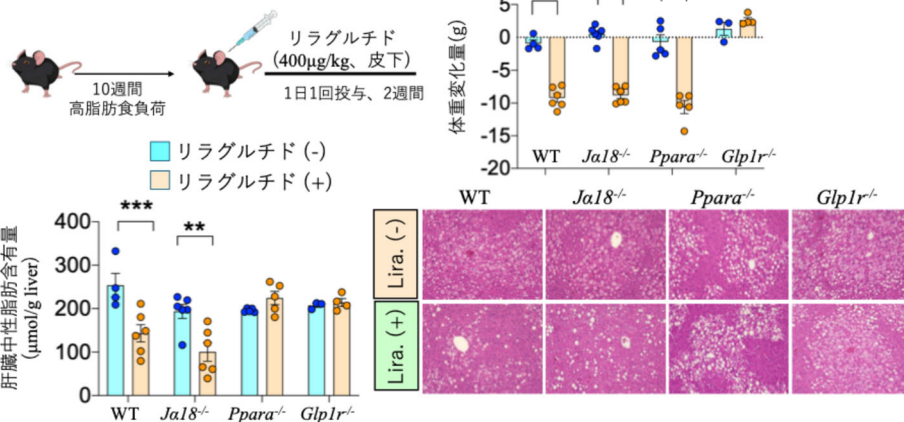


図3：GLP-1の脂肪肝抑制にはPPARαシグナルが必須

■今後の展望 (図4)

本研究により、HDCA は iNKT 細胞/IFN-γ を介した免疫代謝経路と、GLP-1 を介した内分泌経路という互いに独立した2つの経路によって脂肪肝を抑制していること、そしてこの2つの

経路がいずれも最終的に PPARα を活性化することが示されました。このように HDCA は単一の分子や経路のみを標的とするのではなく、複数の経路に同時に働きかける「マルチターゲット治療」としての HDCA の可能性が示されたことで、今後、脂肪肝や脂肪肝炎 (MASH) に対する新たな治療戦略としての安全性・有効性のさらなる検証と、臨床応用に向けた研究の進展が期待されます。

■用語解説

注 6) 糖新生：空腹時に、タンパク質や脂肪を材料として新たなブドウ糖を作り出し、血糖値を一定に保つ生体システムである。

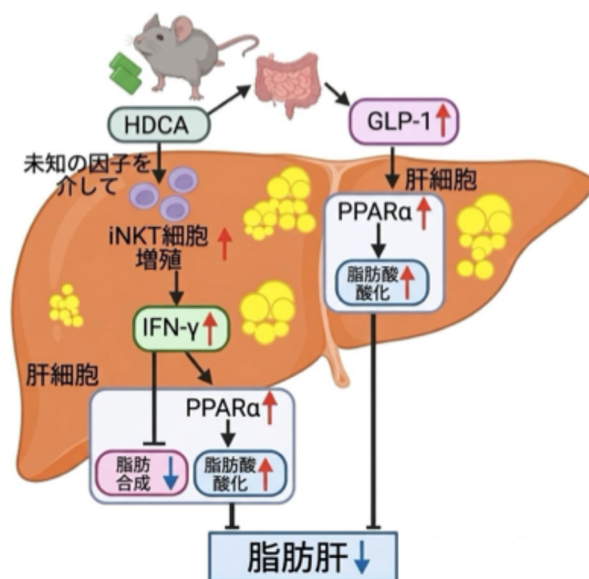


図4：HDCAの脂肪肝抑制機構