

平成27年3月

斧山巧 学位論文審査要旨

主 査 長谷川 純 一
副主査 松 浦 達 也
同 村 脇 義 和

主論文

Therapeutic effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, sitagliptin on non-alcoholic steatohepatitis in FLS-*ob/ob* male mice

(FLS-*ob/ob*雄性マウスでのDPP-IV阻害薬シタグリプチンの非アルコール性脂肪肝炎に対する治療効果)

(著者：斧山巧、孝田雅彦、岡本敏明、木科学、的野智光、杉原誉明、村脇義和)

平成27年 Molecular Medicine Reports 掲載予定

参考論文

1. Hepatitis B and C virus infection is a risk factor for the development of cholangiocarcinoma

(B型肝炎ウイルス及びC型肝炎ウイルス感染は胆管癌発症の危険因子である)

(著者：松本和也、斧山巧、川田壮一郎、武田洋平、原田賢一、池淵雄一郎、植木賢、三浦典正、八島一夫、孝田雅彦、坂本照尚、遠藤財範、堀江靖、村脇義和)

平成26年 INTERNAL MEDICINE 53巻 651頁～654頁

学 位 論 文 要 旨

Therapeutic effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, sitagliptin on non-alcoholic steatohepatitis in FLS-*ob/ob* male mice

(FLS-*ob/ob*雄性マウスでのDPP-IV阻害薬シタグリプチンの非アルコール性脂肪肝炎に対する治療効果)

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は肝細胞に脂肪化が生じて肝機能障害をきたす疾患で明らかな飲酒歴がないもの (エタノール20 g/日以下) とされている。NAFLDは予後良好な単純性脂肪肝と進行性の非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に分類され、成人健康診断受診者の20-30%がNAFLDであり、NAFLDの10-20%がNASHと言われている。NASHは糖尿病、肥満によっておこり、肝線維化の進行とともに肝硬変、肝癌に進展する病態である。最近2型糖尿病治療薬としてDPP-IV阻害薬が広く使用されているが、DPP-IVは各臓器に広く発現しており、肝も高度に発現している臓器の一つである。DPP-IVは耐糖能異常や肝の脂肪化に関与すると言われており、本薬にはインスリン抵抗性の改善だけでなく、肝脂肪化抑制作用や肝線維化抑制作用が示されている。本研究では、ヒトNASHに類似したFLS *ob/ob*雄性マウスにDPP-IV阻害薬シタグリプチンを投与し、脂肪代謝及び肝線維化の面からその治療効果を検討した。

方 法

FLS *ob/ob*雄性マウス20匹をコントロール(Con)群10匹、シタグリプチン投与(Sit)群10匹に分けた。投与群は生後12週より胃ゾンデを用いて経口的にシタグリプチン2 mg/kg/dayを12週間投与し24週で屠殺した。肝線維化をSirius red染色後画像解析にて評価した。肝におけるTGF- β 1、procollagen-1、TIMP-1、CTGF、PPAR- α 、TNF- α 、MCP-1、SREBP-1、FAS、MTPの遺伝子発現をリアルタイムPCRにて測定した。肝星細胞の活性化は α SMA染色にて、肝脂肪化はOil red染色にて、肝酸化ストレスは4-HNE染色、8-OHdG染色にて、クッパー細胞はF4/80染色にて評価した。

結 果

Con群とSit群において、肝重量、血清総コレステロール、血清中性脂肪に有意な差を認めなかった。体重、血糖値は、Sit群で有意に低下し、肝脂肪化面積率及び肝線維化面積率

はSit群で有意に減少を認めた。脂質代謝に関する遺伝子発現はSit群でFASが有意に減少し、PPAR- α が有意に増加した。線維化関連の遺伝子発現は、Sit群でprocollagen-I、TGF- β 、TIMP-1が有意に低下していた。酸化ストレスについては、4-HNE、8-OHdGともSit群で有意に減少を認めた。クッパー細胞数はSit群で有意に減少し、炎症マーカーのTNF- α 、MCP-1の遺伝子発現もSit群において有意に減少した。

考 察

NAFLDの病態は、インスリン抵抗性、酸化ストレス、炎症性サイトカイン、線維化促進性サイトカインの関与によりNASHへ進展していく。シタグリプチン投与により体重が減少したが、その機序としては消化管蠕動低下による食事量の低下や消化管からの脂肪吸収抑制が考えられているが、Con群とSit群間に食事量には有意差を認めなかったことから、消化管からの脂肪吸収抑制によるものが中心であると考えられた。またTNF- α はインスリンシグナルを阻害し、グルコーストランスポーターを減少させることでインスリン抵抗性を惹起するが、シタグリプチンは血糖降下作用とともにTNF- α の発現を低下させ、インスリン抵抗性を改善させ、NASHの病態進展を抑制したものと考えられた。シタグリプチンは肝脂肪化を改善したが、この機序として肝の脂肪合成に関与するFASの抑制、脂肪酸の β 酸化に関与するPPAR- α の増加を認めたことから、脂肪合成の抑制及び分解を亢進させることによるものと考えられた。シタグリプチンは更に肝線維化も改善したが、その機序としては、クッパー細胞及び肝星細胞の活性化に関与する一連の因子を抑制することが挙げられ、具体的にはMCP-1の抑制、酸化ストレスの軽減、炎症性及び線維化促進サイトカインであるTNF- α 、TGF- β の抑制を認めた。

結 論

DPP-IV阻害薬シタグリプチンは肝脂肪化を抑制するとともに、炎症性及び線維化促進性サイトカイン、酸化ストレスを抑制し、脂肪肝炎での肝線維化を抑制した。