

平成31年 2月

# 山根昌史 学位論文審査要旨

主 査 汐 田 剛 史  
副主査 藤 原 義 之  
同 磯 本 一

## 主論文

Protective effects of ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, on a non-alcoholic steatohepatitis mouse model

(非アルコール性脂肪肝炎マウスモデルに対するナトリウム-グルコース共輸送体2阻害薬、イプラグリフロジンの保護効果)

(著者：山根昌史、的野智光、岡野淳一、永原蘭、松木由佳子、岡本敏明、三好謙一、杉原誉明、永原天和、孝田雅彦、磯本 一)

平成31年 Yonago Acta Medica 掲載予定

## 参考論文

### 1. 非B非C非アルコール性の高齢肝硬変患者の特徴

(著者：大山賢治、松木由佳子、山根昌史、永原蘭、岡本敏明、三好謙一、的野智光、法正恵子、岡野淳一、磯本一)

平成30年 日本高齢消化器病学会誌 20巻 92頁～97頁

# 学 位 論 文 要 旨

Protective effects of ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, on a non-alcoholic steatohepatitis mouse model

(非アルコール性脂肪肝炎マウスモデルに対するナトリウム-グルコース共輸送体2阻害薬、イプラグリフロジンの保護効果)

近年、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 患者は増加している。NASHに対して、ナトリウム-グルコース共輸送体2 (SGLT2) 阻害薬が肝脂肪化及び肝線維化を抑制し、肝機能改善の治療選択肢になり得ることが報告されている。非アルコール性脂肪肝炎マウスモデルであるFatty Liver Shionogi (FLS) *-ob/ob*マウスがヒトのNASHに類似していることが報告されている。著者らは、FLS-*ob/ob*マウスを用いてSGLT2阻害薬であるイプラグリフロジンの肝脂肪化及び線維化の抑制効果を検討した。

## 方 法

FLS-*ob/ob*雄マウスを対照群とイプラグリフロジン投与群(1 mg/kg体重)に分け、12週齢から24週齢までの12週間イプラグリフロジンを胃ゾンデ法により経口投与した。24週齢で屠殺し、採血及び肝組織を採取した。血清及び肝組織中のコレステロール値及び中性脂肪値を測定し、肝脂肪化面積と肝線維化面積を検討した。肝線維化に関連する遺伝子 (*procollagen I*, *TGF- $\beta$ 1*, *TIMP-1*)、肝脂肪化に関連する遺伝子 (*PPAR- $\alpha$* , *SREBP1c*)、小胞体ストレスに関連する遺伝子 (*ATF3*, *CHOP*, *C-JUN*, *NUPR-1*)、*TNF- $\alpha$* をRT-PCR法にて定量した。また肝組織中のF4/80及び8-OHdGを免疫染色で検討した。

## 結 果

肝組織中のコレステロール値は対照群で $69.0 \pm 20.0$  mg/dLに対し、イプラグリフロジン群で $51.4 \pm 15.6$  mg/dL ( $P=0.003$ )、肝中性脂肪値は対照群で $2479 \pm 690$  mg/dLに対し、イプラグリフロジン群で $2182 \pm 819$  mg/dL ( $P=0.021$ ) と有意に低下した。肝組織中の脂肪化面積および線維化面積は、いずれも対照群と比較してイプラグリフロジン群で著明に減少した ( $P<0.001$ )。 *TNF- $\alpha$*  遺伝子発現は、対照群と比較してイプラグリフロジン群で増加した ( $P=0.016$ )、 *PPAR- $\alpha$*  遺伝子発現は対照群と比較して、イプラグリフロジン群で有意に低下していた ( $P=0.0004$ )。小胞体ストレスに関連する遺伝子発現、肝組織中のF4/80陽性細

胞数、8-OHdG陽性細胞率は、両群間に差を認めなかった。

## 考 察

本研究でSGLT2阻害薬であるイプラグリフロジンによりFLS-*ob/ob*マウスでの肝脂肪化及び肝線維化が抑制されることが示された。イプラグリフロジンにより血中から肝臓へのコレステロールの流入が抑制され、肝体重および肝組織中のコレステロール及び中性脂肪が減少したと推測された。肝線維化、肝脂肪化に関連する遺伝子発現、小胞体ストレスに関連する遺伝子発現、酸化ストレスに関する検討では、イプラグリフロジンによる肝脂肪化及び線維化抑制メカニズムは明らかでなく、今後のさらなる検討が必要である。

## 結 論

イプラグリフロジンが非アルコール性脂肪肝炎マウスモデルでの肝脂肪化及び肝線維化を抑制することが示された。