

論文内容の要旨

| | | | |
|---|--|----|-------|
| 報告番号 | | 氏名 | 西村 典久 |
| <p>Ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, ameliorates the development of liver fibrosis in diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. (和 訳) SGLT2 阻害薬であるイプラグリフロジンは 2 型糖尿病自然発症モデルである OLETF ラットにおいて肝線維化進展を抑制する。</p> | | | |

論文内容の要旨

【背景】近年我が国において生活習慣病の肝病態とされる非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)が増加している。NASH の病態進展において耐糖能異常やインスリン抵抗性が重要な増悪因子とされ、インスリン抵抗性を治療標的として糖尿病治療薬による NASH の病態進展を抑制する様々な臨床研究が行われている。Sodium glucose cotransporter 2(SGLT2)阻害薬は尿糖排泄促進作用による新規糖尿病治療薬であるが、従来の薬剤と同様に耐糖能異常を有する慢性肝疾患に対して耐糖能改善を介した治療効果を示すことが期待される。今回我々は 2 型糖尿病自然発症ラットを用いた肝線維化モデルにおいて、SGLT2 阻害薬の肝線維化抑制効果につき検討を加えた。

【方法】実験動物として 2 型糖尿病自然発症ラットである OLETF ラットおよび非糖尿病型の littermate である LETO ラットを使用し、SGLT2 阻害薬には ipragliflozin(IG)を用いた。各ラットを control 群、ブタ血清(PS)投与群、PS+IG 低用量(3mg/kg/day)群、PS+IG 高用量(6mg/kg/day)群に分け、各薬剤投与開始後 12 週間で犠死させ、血清および病理学的検討を行った。またヒト肝星細胞(HSC)株である LX-2 を用いて、IG の HSC に対する直接的作用を検討した。

【結果】実験終了時 OLETF ラットは LETO ラットと比較して有意な肥満および耐糖能異常を認めた。IG は OLETF ラットにおいて用量依存的に血糖および血清インスリン値を低下させ、インスリン抵抗性の指標である HOMA-R を改善した。各群の肝組織を検討したところ、LETO ラットは PS を投与しても肝線維化が出現しなかった一方、OLETF ラットは PS 投与により著明に肝線維化が出現し、線維化関連因子である α SMA や collagen1A1、TGF β の発現も増加した。OLETF ラットにおいて IG は用量依存性に肝線維化進展を抑制し、線維化関連因子の発現も並行するように低下させた。in vitro においては、IG は高グルコース高インスリン状態により促進された LX-2 の細胞増殖を抑制せず、collagen1A1 や TGF β といった線維化関連因子の発現に影響を及ぼさなかった。またインスリン刺激によって惹起される細胞増殖シグナルである IRS-PI3K-Akt pathway のリン酸化についても IG は抑制効果を示さず、HSC に対する直接的作用を有さないことが示された。これらの研究結果より、IG はインスリン抵抗性改善効果を介して間接的な肝線維化抑制効果を示すことが明らかとなった。

【結語】SGLT2 阻害薬は NASH のように耐糖能異常を合併する慢性肝疾患において、インスリン抵抗性改善作用を介した肝線維化抑制効果を示しうることを示唆され、今後有用な治療戦略の一つとなりうる可能性が示された。