

論文内容の要旨

報告番号		氏名	大倉 康志
Combined treatment with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (sitagliptin) and angiotensin-II type 1 receptor blocker (losartan) suppresses progression in a non-diabetic rat model of steatohepatitis (和訳) ジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤(シタグリプチン)およびアンジオテンシンII型受容体遮断薬(ロサルタン)との併用療法は非糖尿病ラットモデルにおける非アルコール性脂肪肝炎の進行を抑制する			

論文内容の要旨

【背景】非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)は患者数が年々増加している。そのうちの7~30%が非アルコール性脂肪肝炎(NASH)であり、この患者の一部は肝硬変、肝癌を発症する。我々はこれまでに、アンジオテンシンII(AT-II)が活性化肝星細胞(Ac-HSC)及び血管内皮細胞(EC)に作用して、NASH病態進展において重要な役割を果たしており、またAT-II受容体拮抗薬(ARB)やDipeptidyl peptidase4阻害薬(DPP4-I)がこれらの過程を抑制することを報告してきた。今回は、両薬剤の併用によるNASH肝線維化及び発癌抑制効果を詳細なメカニズムを含めて検討した。

【方法】コリン欠乏アミノ酸(CDAA)食NASHモデルを作成し、DPP4-I(sitagliptin:150 mg/kg/日)投与群、ARB(Losartan:30mg/kg/日)投与群、両者併用群、非投与群の4群に分け実験を行った。肝線維化の程度及び α -SMA陽性Ac-HSC発現を比較検討し、肝内TGF- β 及び α 1-procollagen-I発現についても検討した。また両薬剤の肝発癌に対する影響をGlutathione S-transferase placental form(GST-P)陽性前癌病変を指標として検討した。また、両薬剤の血管新生に及ぼす影響を検討するため、肝内CD31mRNA及びVEGF蛋白発現につき解析を加えた。*In vitro*の検討として、両薬剤の肝癌細胞(HepG2)及びECに及ぼす影響を検討した。さらに、線維化、発癌共に重要な酸化ストレス(ROS)の指標として8OHdG陽性細胞数と肝内マロンジアルデヒド(MDA)を定量した。

【成績】CDAA投与による肝線維化進展に伴いAc-HSC数、肝内TGF- β 、 α 1-procollagen-I mRNA発現及び酸化ストレスマーカーであるMDAと8OHdG陽性細胞数は著明に増加した。DPP4-I及びARBの単独投与によりこれらは有意に抑制されていたが、両者併用ではより強い抑制効果が認められた。GST-P陽性前癌病変の数、面積ともに両薬剤の単独投与で有意に抑制され、両者併用によりさらに強く抑制されていた。肝内CD31mRNA及びVEGF蛋白発現も同様の推移を示しており、両薬剤の血管新生阻害作用が示唆された。*In vitro*の検討では、両薬剤はHepG2及びECの増殖には影響を与えなかったが、EC管腔形成は各薬剤の単独処理により有意に抑制され、両薬剤併用処理によりさらに強く抑制された。

【結論】DPP4-I及びARBはそれぞれNASH肝線維化および肝発癌を抑制し、両者併用はさらなる抑制効果を示した。両薬剤は、ROS阻害などによりAc-HSCや血管新生を抑制して肝線維化及び発癌抑制効果を発揮すると考えられる。臨床的に投与可能な両薬剤併用はNASH病態進展抑制に新たな可能性を開くと考えられた。