

論文内容の要旨

報告番号		氏名	下里 直隆
Combined effect of a farnesoid X receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on hepatic fibrosis (和訳) 肝線維化に対するファルネソイド X 受容体アゴニストとジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬の併用効果			

論文内容の要旨

【目的】近年非アルコール性脂肪肝炎(NASH)において、肝線維化の進行が最大の予後規定因子であることが示され、現在線維化改善を期待した多数の薬剤が全世界で開発中である。farnesoid X 受容体(FXR)アゴニストのひとつであるオベチコール酸(Obeticholic acid:OCA)は NASH に対する臨床応用が進んでおり、肝機能や組織学的所見の改善効果が報告されている一方で、わが国の臨床試験においては単剤では線維化改善に関しては十分ではないとの指摘があった。これまでに我々は DPP4 が活性化肝星細胞に発現し、DPP4 阻害薬が実験的肝線維化モデルにおいて肝星細胞への直接的作用により線維化進展を抑制することを報告してきた。そこで、OCA と DPP4 阻害薬(sitagliptin: Si)を併用することによる NASH 肝線維化進展抑制効果および作用機序を検討した。【方法】CDAA 食による肝線維化モデルラットに OCA および Si を各単独あるいは併用投与し 12 週間飼育ののち犠死させた。In vivo と In vitro で OCA と Si の肝線維化および Lipopolysaccharide(LPS)-Toll like receptor4 (TLR4)カスケードおよび腸管バリア機能に与える影響を評価した。また、In vitro で OCA と Si の活性化肝星細胞に対する直接的影響を評価した。【結果】In vivo において OCA 及び Si 群では非投与群に比し肝線維化が有意に抑制されていたが、併用群でより強い抑制効果を認めた。肝 Lipopolysaccharide binding protein (LBP) 及び TLR4 mRNA 発現は OCA 及び併用群で有意に抑制されたが、Si は影響を与えなかった。また腸管透過性(Intestinal permeability :IP)も OCA 及び併用群でのみ改善を認めた。CDAA 投与により減少した腸管 Tight junction protein のひとつである Zonula occludens-1 は OCA 及び併用群で有意に増加したが、Si 群では変化しなかった。In vitro で、活性化肝星細胞増殖は Si 及び併用処理で有意に抑制されたが、OCA 処理では変化を示さなかった。一方、活性化肝星細胞における TGF-β1 及び α1(I)-procollagen mRNA 発現と p38 リン酸化は両薬剤処理により線維化進展とほぼ平行するように抑制されていた。【結論】OCA は主に腸管タイトジャンクション蛋白機能の改善により門脈を経由した肝臓へのエンドトキシン流入を減少させ、活性化肝星細胞における LPS-TLR4 カスケードの抑制により抗線維化効果を発揮しているものと考えられた。一方、DPP4 阻害薬は主に活性化肝星細胞への直接的作用で抗線維化作用を発揮しているものと考えられた。機序の異なる両薬剤の併用は、NASH 肝線維化進展を相乗的に抑制し、NASH の新規治療法に成り得ると考えられた。