

甲 第 号

西村 典久 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲第	号	氏名	西村 典久
論文審査担当者	委員長		教授	大林 千穂
	委員		教授	斎藤 能彦
	委員		教授	吉治 仁志
	(指導教員)			

主論文 Ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, ameliorates the development of liver fibrosis in diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats.

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。

Nishimura N, Kitada M, Noguchi R, Namisaki T, Moriya K, Takeda K, Okura Y, Aihara Y, Douhara A, Kawaratani H, Asada K, Yoshiji H.

Journal of Gastroenterology

51 巻, 1141-1149 頁

2016 年 12 月 発行

論文審査の要旨

NASHは増加傾向にあるが、現在のところ有効な治療薬はない。SGLT2 阻害薬は、腎でのグルコース再吸収を阻害することで血糖低下させる新規糖尿病治療薬であるが、本論文はその肝線維化抑制作用について検討したものである。

糖尿病ラットである OLETF ラットおよび、非糖尿病型の LETO ラットにブタ血清腹腔内投与して糖尿病合併肝線維症モデルを作成した。実験開始時から SGLT2 阻害薬(イプラグリフロジン)を 3mg/kg および 6mg/kg の 2 群に分けた治療群を設定し、12 週間後に血清・組織学的に検討を行った。OLETF ラットでは LETO ラットと比較して、有意に体重が増加し、高血糖・高インスリン血症を来し、インスリン抵抗性の指標となる HOMA-R が上昇し、インスリン抵抗性が惹起された。OLETF ラットではイプラグリフロジン投与によって用量依存性に体重減少効果を認め、高血糖・高インスリン血症も改善し、HOMA-R も用量依存性に低下した。組織像では肝線維化はイプラグリフロジン投与により用量依存性に減少し、それと並行して活性化肝星細胞のマーカーである α SMA 陽性領域も減少し、肝星細胞の抑制が示唆された。また TGF β やコラーゲン 1 α も同様に低下し、肝線維化抑制効果と考えられた。一方、肝星細胞株の培養、RT-PCR による TGF- β およびコラーゲン 1 α の発現、IRS-1 や Akt のリン酸化、いずれの検討においても高グルコース高インスリン条件とイプラグリフロジン添加条件の間に明らかな差異はなかった。これらの結果より、SGLT2 阻害薬は肝星細胞への直接的作用を有しないことが明らかとなり、NASH をはじめとした慢性肝疾患において、インスリン抵抗性改善を介して耐糖能異常を改善することにより間接的に抗線維化効果を示すことが示唆された。またこの効果は臨床応用を想定した用量において認められており、今後臨床応用を行うにあたって非常に有用な data となりうることが示唆された。

参 考 論 文

1. A case of lobulated and pedunculated duodenal hyperplastic polyp treated with snare polypectomy.
Kawaratani H, Tsujimoto T, Nishimura N, Taniguchi T, Shirai Y, Kin K, Nakayama M, Fujii H, Fukui H.
Case Rep Gastroenterol. 2011 May; 5(2):404-10.
2. Combination of sorafenib and angiotensin-II receptor blocker attenuates preneoplastic lesion development in a non-diabetic rat model of steatohepatitis.
Yoshiji H, Noguchi R, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Aihara Y, Douhara A, Kawaratani H, Nishimura N, Fukui H.
J Gastroenterol. 2014 Oct;49(10):1421-9.
3. Reduction of endotoxin attenuates liver fibrosis through suppression of hepatic stellate cell activation and remission of intestinal permeability in a rat non-alcoholic steatohepatitis model.
Douhara A, Moriya K, Yoshiji H, Noguchi R, Namisaki T, Kitade M, Kaji K, Aihara Y, Nishimura N, Takeda K, Okura Y, Kawaratani H, Fukui H.
Mol Med Rep. 2015 Mar;11(3):1693-700.
4. Beneficial effects of combined ursodeoxycholic acid and angiotensin-II type 1 receptor blocker on hepatic fibrogenesis in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis.

Namisaki T, Noguchi R, Moriya K, Kitade M, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Takeda K, Okura Y, Kawaratani H, Takaya H, Seki K, Yoshiji H.

J Gastroenterol. 2016 Feb; 51(2):162-72.

5. Liver fibrosis progression predicts survival in patients with primary biliary cirrhosis.

Namisaki T, Moriya K, Noguchi R, Kitade M, Kawaratani H, Yamao J, Mitoro A, Yoshida M, Sawai M, Uejima M, Mashitani T, Takeda K, Okura Y, Kaji K, Takaya H, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Sawada Y, Sato S, Seki K, Yoshiji H.

Hepatol Res. 2016 May 18.

6. Predictive parameter of tolvaptan effectiveness in cirrhotic ascites.

Kawaratani H, Fukui H, Moriya K, Noguchi R, Namisaki T, Uejima M, Kitade M, Takeda K, Okura Y, Kaji K, Nishimura N, Takaya H, Aihara Y, Sawada Y, Sato S, Seki K, Mitoro A, Yamao J, Yoshiji H.

Hepatol Res. 2016 Oct 5.

7. DNA methylation of angiotensin II receptor gene in nonalcoholic steatohepatitis-related liver fibrosis.

Asada K, Aihara Y, Takaya H, Noguchi R, Namisaki T, Moriya K, Uejima M, Kitade M, Mashitani T, Takeda K, Kawaratani H, Okura Y, Kaji K, Douhara A, Sawada Y, Nishimura N, Seki K, Mitoro A, Yamao J, Yoshiji H.

World J Hepatol. 2016 Oct 8; 8(28):1194-1199.

8. ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の抑うつに及ぼす影響

竹田 幸祐, 野口 隆一, 浪崎 正, 守屋 圭, 増谷 剛,

北出 光輝, 瓦谷 英人, 大倉 康志, 鍛冶 孝祐,

相原 洋祐, 西村 典久, 澤田 保彦, 佐藤 慎哉,

関 建一郎, 美登路 昭, 吉治 仁志

肝臓 第57巻 第9号 2016

以上、早期の臨床応用が期待される機を得た研究であり、NASH 治療に寄与する
ところが大きいと認める。

平成 29 年 3 月 7 日

学位審査委員長

臨床病理診断学

教 授 大林 千穂

学位審査委員

循環器・腎臓病態制御医学

教 授 斎藤 能彦

学位審査委員（指導教員）

消化器・病態内分泌機能制
御医学

教 授 吉治 仁志