

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	賀屋 大介
<p>TGR5 Activation Modulates an Inhibitory Effect on Liver Fibrosis Development Mediated by Anagliptin in Diabetic Rats</p> <p>(和 訳) TGR5活性化はアナグリプチンによる糖尿病ラットに対する肝線維化抑制効果を増強する</p>			

## 論文内容の要旨

【目的】胆汁酸レセプターTGR5は、小腸上皮細胞や単球、筋細胞など全身に発現しそのアゴニスト投与によるGLP-1分泌促進作用や肝脂肪化抑制効果も示されている。今回、TGR5アゴニストとDPP4阻害薬を併用し、糖尿病条件下での肝線維化抑制効果について基礎的に検討し、腸内細菌叢の変化についても検索した。【方法】2型糖尿病発症ラットであるOLETFに16週齢から8週間ブタ血清を腹腔内投与し、糖尿病存在下での肝線維化モデルとした。同時にTGR5アゴニストのOleanolic acid(OA: 100mg/kg)、DPP4阻害薬のAnagliptin(ANA: 45mg/kg)をそれぞれ単独投与、併用投与した群を作成した。耐糖能に対する影響や、肝脂肪化、酸化ストレスの程度を比較検討した。また肝組織でSirius Red染色、 $\alpha$ -SMA染色を行い、肝線維化について比較した。さらに、両薬剤の肝星細胞株の増殖や線維化マーカー産生に対する影響についてin vitroで検討した。またそれぞれの薬剤投与下での回腸末端の糞便の腸内細菌叢について16Sリボソームを用いた解析で比較検討した。【結果】対照群に比べOA群、ANA群では耐糖能の改善とともに、肝脂肪化、酸化ストレスを改善した。また、両群においてブタ血清誘発の肝線維化の抑制、Acta2、Colla1、Fn1、CtgfのmRNA発現は低下した。これらの改善効果は両剤併用群において顕著であった。In vitroでは、両肝星細胞株はOAでは変化せず、ANAではERK1/2、Smad2/3のリン酸化の抑制とともに、増殖抑制、線維化マーカーの発現低下を示した。腸内細菌叢はOA、ANA投与による多様性への影響は認めず、門レベルではFirmicutes/Bacteroidetes比(F/B比)について比較するとOLETFでは非糖尿病ラットであるLETOラットと比較してF/B比が上昇しており、各薬剤治療群では耐糖能の改善と比例するようにF/B比が低下していた。【結論】糖尿病存在下において、TGR5アゴニスト、DPP4阻害薬は耐糖能改善、肝脂肪化改善、酸化ストレスを改善し肝線維化改善効果を示した。また、それと比例するように腸内細菌叢も変化していた。特にDPP4阻害薬は肝星細胞への直接作用も認めており、TGR5アゴニストと併用して用いることで、高血糖条件下での肝線維化進展において、相乗的に抑制効果をもたらし、新規治療法となりうると考えられる。