

論文内容要旨

報告番号	乙 創 第 9 号	氏 名	土屋 俊太郎
学位論文題目	Pharmacological Research on Therapeutic Agents for Nonalcoholic Steatohepatitis Using a Newly Established Mouse Model (新規構築マウスモデルを使用した非アルコール性脂肪性肝炎治療薬の薬理学的研究)		
<p>内容要旨</p> <p>非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は、世界的な生活様式の欧米化によるメタボリックシンドローム患者の増加に伴い、その患者数が増加していることから、今後は大きな社会問題となることが予想される。しかし、現在の標準治療は生活習慣の改善のみであり、治療薬が渴望されている。そこで、NASHの新規治療薬を創出する事を目的とし、新規に構築したマウスモデルを使用して治療薬候補を薬理学的に評価した。</p> <p>まず、NASHの病態モデルとしての妥当性を病態生理学的に検証するため、1w/w% コレステロールと41 kcal%脂肪を含む改変コリン欠乏アミノ酸規定食を負荷した低密度リポタンパク質受容体欠損マウスの表現型解析を行った。その結果、肝臓では、負荷1週目から小滴性および大滴性の肝細胞脂肪滴沈着が認められ、8週目までに大滴性の肝細胞脂肪滴沈着がほぼ全ての肝細胞にみられる程度まで増悪し、16週目以降でやや減弱した。マクロファージや好中球を主体とする炎症性細胞浸潤と、TNF-αやIL-1βを含む炎症性遺伝子発現増加も1週目から認められた。血漿中肝逸脱酵素は負荷1週目から増加し、4週目にピークを示した後、徐々に減少した。コラーゲン-I遺伝子発現増加と並行して、開始4週目からシリウスレッド染色で赤染される肝線維化面積の増加が観察され、16週目には肝臓全体に著しい線維化が認められた。また、肝細胞過形成、肝細胞腺腫、肝細胞癌が、それぞれ24週、31週、39週以降に確認された。</p> <p>次に、病態モデルとしての妥当性を薬理学的に検証するため、NASH患者に対して有効性の報告がある薬剤の有効性を本モデルで評価した。その結果、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ作動薬ピオグリタゾンの7週間経口投与により肝臓中のコラーゲン-I遺伝子の発現が減少し、組織学的にも肝線維化が抑制された。また、ピオグリタゾンは血漿肝逸脱酵素、肝臓中トリグリセライド (TG) 量、その他の線維化関連遺伝子 (TGF-β、osteopontinおよびTIMP-1) およびIL-6遺伝子の発現を抑制した。一方、アンジオテンシンII受容体拮抗薬カンデサルタンの薬効は限定的であった。本モデルにおけるピオグリタゾンの薬効はNASH患者における臨床結果と類似していることから、本モデルがNASHの病態生理の一部を反映している事が示唆された。</p> <p>最後に、新規治療薬の探索を目的として、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬アログリプチンとピオグリタゾンの併用投与での有効性を本モデルで評価した。アログリプチンは血漿中DPP-4活性を用量依存的に24時間に亘って阻害した。アログリプチンおよびピオグリタゾンの7週間経口投与により、肝臓中TG量および肝線維化形成が抑制された。単剤投与と比較して、3週間の併用投与により肝臓中TG量および肝臓中コラーゲン-I遺伝子が強く抑制された。肝臓中CD11b遺伝子発現およびMCP-1量も併用投与により抑制された。</p> <p>以上の成績から、本モデルが病態生理学的および薬理学的にNASHに類似した病態を示すこと、さらにアログリプチンおよびピオグリタゾンの併用療法が本モデルで有効性を示し、NASHの新規治療薬となりうる事が示唆された。</p>			