

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	小堤 隆広
<p>Combined Treatment with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor(Canagliflozin) and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor(Teneligliptin) Alleviates NASH Progression in A Non-Diabetic Rat Model of Steatohepatitis.</p> <p>(和 訳) エスジーエルティー2 阻害薬(カナグリフロジン)およびジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬(テネリグリプチン)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。</p>			

### 論文内容の要旨

**【背景】**非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は 2 型糖尿病を高頻度に合併する。我々はこれまでに、糖尿病の治療薬である Dipeptidyl peptidase4 阻害薬 (DPP4-I) や sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2-I) 阻害薬による NASH 肝線維化抑制効果につき報告してきた。最近、両薬剤の配合剤が上市され臨床的にも有効性が示されている。今回は、両薬剤の併用による肝線維化進展及び肝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、SGLT2-I (Canagliflozin) 投与群、DPP4-I (Teneligliptin)投与群、両者併用群、非投与群の 4 群における肝線維化、 $\alpha$ -SMA 陽性活性化肝星細胞(Ac-HSC)発現、肝内 TGF- $\beta$ 、及び  $\alpha$ 1-procollagen-I 発現を比較検討した。また両薬剤のサイトカイン:TNF $\alpha$ 、IL6 および CCL2 の産生に及ぼす影響を検討した。肝発癌に対する影響を Glutathione S-transferase placental form (GST-P) 陽性前癌病変、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、両薬剤の肝癌細胞株(HepG2、Huh7)及び血管内皮細胞(EC)に対する影響を検討した。さらに、線維化、発癌共に重要な酸化ストレス(ROS)の指標としてマロンジアルデヒド (MDA) および 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG)を定量した。

**【成績】**肝線維化進展に伴い Ac-HSC 数、肝内 TGF- $\beta$ 、 $\alpha$ 1-procollagen-I 発現、MDA および 8-OHdG は著明に増加した。SGLT2-I 及び DPP4-I 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。前癌病変の数、面積、肝内 CD31 及び VEGF 発現も同様の推移を示した。また、TNF $\alpha$ 、IL6 および CCL2 産生は SGLT2-I 投与群および併用群で有意に抑制されていた。In vitro の検討では、両肝癌細胞株および EC の増殖は SGLT2-I および併用処理により有意に抑制された。EC の E-カドヘリン発現は各薬剤の単独処理により有意に上昇し、併用処理によりさらに強く上昇された。

**【結論】**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。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。