

# Metformin Prevents and Reverses Inflammation in a Non-Diabetic Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 著者                           | 喜多 裕樹   |
| 著者別表示                        | Kita Yuki   |
| journal or publication title | 博士論文要旨Abstract  |
| 学位授与番号                       | 13301乙第2044号  |
| 学位名                          | 博士（医学）  |
| 学位授与年月日                      | 2013-09-04  |
| URL                          | <a href="http://hdl.handle.net/2297/39434">http://hdl.handle.net/2297/39434</a> |

doi: 10.1371/journal.pone.0043056



## 論文の内容要旨

主論文題名

題名 Metformin Prevents and Reverses Inflammation in a Non-Diabetic Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis

メトホルミンは、糖尿病を伴わない非アルコール性脂肪肝炎モデルマウスの肝炎症を予防・改善する

掲載雑誌 PLoS ONE 第7巻第9号 e43056 2012年9月掲載

研究分野 金沢大学医薬保健研究域医学系 恒常性制御学 研究生  
氏名 喜多 裕樹  
(主任教員 金子 周一 教授)

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)は、生活習慣病の急増と共に増加の一途をたどっている。NASHは肝の脂肪化、炎症、線維化を特徴とする進行性の肝疾患であり、その発症・進展にはインスリン抵抗性や酸化ストレスが関与する。チアゾリジン誘導体、アンジオテンシンIIタイプ1受容体拮抗薬、ビタミンEがNASHの進展を抑制することが示されたが、とりわけ糖尿病を伴わないNASHに対する効果は十分ではなく、治療法は未だ確立されていない。抗糖尿病薬であるメトホルミンは、AMP-Activated Protein Kinase(AMPK)活性化による脂肪酸の合成抑制ならびに $\beta$ 酸化促進を介して肝の脂肪化を改善させると報告されているが、肝の炎症・線維化を改善しうるかは不明である。本論文では、NASHの食餌性動物モデルマウスを用いてメトホルミン投与による肝病理の改善効果とその機序について検討した。

実験① 8週齢のC57BL/6マウスにメチオニン-コリン欠損(MCD)+高脂肪食(HF)+0.1%メトホルミン混餌食を8週投与し、肝病理の進行に対する予防効果を検討した。組織における肝の脂肪化、炎症、線維化の程度をBruntの分類によりスコア化して評価した。肝臓からRNAを抽出し、脂肪化・炎症・線維化に関連する各種遺伝子の発現量をリアルタイムPCR法で測定した。蛋白量はウエスタンブロット法にて評価した。さらに肝のDNAチップ解析により包括的な遺伝子発現ならびにNetwork解析を施行した。メトホルミンは、肝内中性脂肪量を低下させ、病理像における肝脂肪化・炎症・線維化のスコアを有意に低下させた。肝星細胞の活性化の指標である $\alpha$ -SMA陽性細胞数、肝の線維化面積、plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)蛋白発現量も有意に抑制した。DNAチップによる包括的遺伝子発現解析において、メトホルミンはsterol regulatory element-binding protein-1c(SREBP-1c)など従来AMPKの下流で制御されると報告されている分子経路の遺伝子発現には影響を与えない一方で、 $\alpha$ 1(I) procollagen, PAI-1といった炎症・線維化遺伝子の発現を抑制した。Network解析では、メトホルミンは、 $\alpha$ 1(I) procollagen, PAI-1を含む肝線維化/肝星細胞活性化経路の遺伝子群の発現を有意に抑制していた。

実験② 8週齢のC57BL/6マウスにメチオニン-コリン欠損(MCD)+高脂肪食(HF)を8週投与し、非糖尿病かつインスリン抵抗性が存在するNASHモデルを作成した。その後このモデルに0.1%メトホルミン混餌食を4週投与し、メトホルミンがすでに完成したNASHの病理を逆転できるかを検討した。非糖尿病性NASHモデルマウスにおいても、メトホルミンは、肝内中性脂肪量を低下させ、脂肪化・炎症のスコアを有意に改善し、線維化面積も有意に減少させた。

以上、本研究は、メトホルミンがAMPK活性化経路とは独立して、直接的に肝の脂肪化、炎症、線維化を抑制しNASHの肝病理を改善させることを示した。本研究は糖尿病を有さないNASH患者への新たな治療法開発に貢献する業績として評価される。