

# 論文内容要旨

Effect of miglitol on the suppression of  
nonalcoholic steatohepatitis development and  
improvement of the gut environment in a  
rodent model

(ミグリトール投与による NASH 発症の抑制と腸  
内環境の改善効果)

Journal of Gastroenterology, in press.

主指導教員：服部 登 教授  
(医歯薬保健学研究科 分子内科学)  
副指導教員：浅野 知一郎教授  
(医歯薬保健学研究科 医化学)  
副指導教員：米田 真康 講師  
(広島大学病院 内分泌・糖尿病内科)

岸田 祐美

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

## 【背景】

腸内環境は、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の発症に関与していると考えられている。これまでに、食事誘導性肥満ラットでは、小腸での $\alpha$ -グルコシダーゼ活性が亢進し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（ $\alpha$ -GI）の投与により、NASH 発症が抑制された報告があるが、その機序には不明な部分が多い。 $\alpha$ -GI は、腸管での糖質の吸収を遅らせることから、腸内環境を変化させることが推定される。本研究では、 $\alpha$ -GI である Miglitol の NASH 発症および腸内環境への影響を検討した。

## 【方法】

6 週齢のオスの C57 BL/6 マウスを通常食(NCD)群、NASH 誘導食である高脂肪高蔗糖食（HFHSD）群、HFHSD に Miglitol を 0.04%混合した（Miglitol）群の 3 群に分け、12 週間後に解剖した。

## 【結果】

HFHSD 群は、NCD 群と比較して、摂取カロリーおよび体重の増加を認めたが、Miglitol 群と差を認めなかった。糖代謝に関しては、Miglitol 群は、HFHSD 群における空腹時血糖値およびインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR 上昇の抑制を認めた。NASH に関しては、Miglitol 群は、HFHSD 群と比較して、肝臓の HE 染色において、脂肪滴の蓄積、炎症細胞浸潤、肝細胞の風船様腫大といった NASH 進展の抑制を認め、生化学的検査においても、肝トリグリセリド値および血中 ALT 上昇の抑制を認めた。RT-PCR においても、Miglitol 群は、HFHSD 群と比較して、脂肪酸の取り込みに関与する CD36 発現上昇の抑制や炎症性サイトカインである tumor necrosis factor- $\alpha$  および IL-1 $\beta$  発現上昇の抑制を認めた。肝臓の線維化についても、Miglitol 群は、HFHSD 群と比較して、Sirius red 染色および  $\alpha$ -smooth muscle actin の免疫染色における陽性部分増加の抑制を認め、RT-PCR においても、線維化マーカーである transforming growth factor  $\beta$  発現上昇の抑制を認めた。さらに肝臓における TLR4 シグナルについて検討したところ、Miglitol 群は、HFHSD 群と比較して、RT-PCR において TLR4 とその共受容体である CD14 の発現上昇の抑制を認め、TLR4 のリガンドである lipopolysaccharide の門脈血中濃度上昇の抑制を認めた。また、腸管分泌タンパクである glucagon-like peptide 1(GLP-1)の血中濃度は、Miglitol 群では、HFHSD 群と比較して上昇を認めた。腸内環境に関しては、Miglitol 群は、HFHSD 群と比較して、便の通過時間の短縮を認めた。そして、Miglitol 群では、HFHSD 群と比較して、大腸の HE 染色にて腸管炎症の抑制を認め、RT-PCR においても、炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  および IL-6 発現上昇の抑制を認めた。腸内細菌叢について次世代シーケンスによって解析したところ、3 群において、種の多様性に差を認めなかったが、主座標分析の結果、3 群はそれぞれ異なる腸内細菌叢により構成されることを認めた。科レベルで解析すると、*Firmicutes* 門の *Erysipelotrichaceae* 科と *Actinobacteria* 門の *Coriobacteriaceae* 科の割合が、NCD 群と比較して HFHSD 群で増加し、Miglitol 群において、その増加が抑制されることを認めた。

## 【結論】

本研究では、Miglitol 投与により、HFHSD 負荷による NASH 発症が抑制されることを示した。その機序としては、Miglitol 投与による腸内細菌を含めた腸内環境の変化に伴うエンドトキシン血症の抑制や血中 GLP-1 濃度の上昇が関与している可能性がある。