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α-グルコシダーゼ活性が亢進し、α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）の投与により、NASH発症が抑制される報告がある。しかしその機序は不明な部分が多い。α-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を推定される。本研究では、α-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C57BL/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的指標である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発現抑制および炎症性サイトカインであるtumor necrosis factor-αおよびIL-1β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α-smooth muscle actinの免疫染色における陽性部分増加の抑制を認めた。さらに腸管におけるTLSR4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TLSR4の発現上昇の抑制を認めた。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。腸内細菌叢については、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。