

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名	浅田翔平
題 名 Tofogliflozin Delays Portal Hypertension and Hepatic Fibrosis by Inhibiting Sinusoidal Capillarization in Cirrhotic Rats （和 訳） トホグリフロジンは肝硬変ラットにおける類洞毛細血管化を抑制することで門脈圧亢進症を抑制する。 肝硬変における門脈圧亢進症は類洞内皮細胞 (LSEC) 機能不全や肝星細胞 (HSC) の収縮による類洞血管抵抗の上昇に起因し、肝硬変患者の予後を悪化させる。SGLT2 阻害薬は、心血管系、腎保護作用や、血管内皮細胞の機能改善作用が報告されている。今回、SGLT2 阻害薬のトホグリフロジン (TFG) による門脈圧亢進症の改善効果を基礎的に検討した。(実験 1) SD ラットを、対照 (Corn oil) 群、四塩化炭素 (CCl4) + Vehicle 群、CCl4 + TFG 10mg/kg、CCl4 + TFG 20mg/kg の 4 群 (n=10) に群別して 12 週後に門脈圧および関連因子について検討した。(実験 2) LSEC と HSC を 48 時間共培養し、TFG (25, 50, 100 μM) の各細胞への影響について in vitro で検討した。実験終了時の門脈圧は対照群 (6.4 ± 1.0) に比べ、Vehicle 群 (13.2 ± 1.5) で有意に上昇し、TFG 投与群では上昇は用量依存的に抑制された (10mg; 9.9 ± 1.1, 20mg; 7.9 ± 1.0) (単位 mmHg)。TFG 投与群では門脈圧低下に伴い、門脈血流の増加、および門脈血管抵抗の低下を認めた。Vehicle 群では肝組織中の ET-1、Ang1 の mRNA 発現、VEGF、PDGF 産生の増加を認めたが、これらは TFG 投与群では有意に低下した。また、TFG 投与群では、肝組織中の NO 産生、eNOS 発現、および cGMP の上昇を認めた。TFG 群の肝病理組織では CD34 陽性の類洞内皮毛細血管化の改善とともに、軽度の肝炎症、線維化の改善も認めた。LSEC/HSC 共培養系において、通常培養では LSEC の eNOS リン酸化、fenestration の指標である caveolin-1、酸化ストレスの除去マーカーの発現低下とともに ET-1、CD34 の発現上昇を認めたが、TFG 添加により eNOS リン酸化、caveolin-1、酸化ストレスの除去マーカーは発現上昇し ET-1、CD34 の発現低下を認めた。HSC では TFG 添加により cGMP 産生が増加し、線維化関連因子、収縮活性、増殖活性の低下を認めた。TFG は LSEC の酸化ストレス、毛細血管化、血管収縮の改善、HSC の線維化関連因子、収縮活性、増殖活性の低下を介して門脈圧亢進症を改善させると考えられた。	