

# 要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	田 川 裕 恒
<b>主 論 文 題 名</b> Bile acid binding resin improves hepatic insulin sensitivity by reducing cholesterol but not triglyceride levels in the liver (胆汁酸吸着レジンは肝臓内の中性脂肪ではなく、コレステロール含有量の低下により肝臓におけるインスリン感受性を改善する)				
<b>(内容の要旨)</b> 胆汁酸吸着レジンは、腸管からの胆汁酸などの再吸収を抑制することで血中脂質を低下させる脂質異常症の治療薬であるが、2型糖尿病患者において血糖管理を改善する事が報告されている。その機序は明らかではないが、近年耐糖能障害との関連が指摘をされている肝中性脂肪量を同薬が減じることがモデル動物で示され、肝インスリン感受性の改善の関与が想定されているが詳細は明らかではない。肝中性脂肪蓄積を検討する際の障壁として、モデル動物において肝脂肪蓄積を増悪させるためには、肥満や高脂肪食負荷を必要とする点が挙げられる。すなわち肥満や食事の変化と独立して肝中性脂肪蓄積の影響を検討する事は困難であった。そこで、明らかな肥満を来たさず、高脂肪食負荷を要さずに肝脂肪蓄積と耐糖能障害を呈する自然発症脂肪肝モデル動物を利用し、胆汁酸吸着レジンの肝脂肪蓄積及び耐糖能への影響を検討した。 自然発症脂肪肝モデルマウスであるFatty Liver Shionogi (FLS) マウスの雄性6週令を、標準食に胆汁酸吸着レジンであるコレステランを1.5%混餌する群と無混餌群に分け6週間介入を行った。その後両群にLiver X receptor (LXR) アゴニストを50mg/kg体重5日間投与した。介入後に耐糖能、インスリン感受性、血清脂質及び肝臓内の脂質量を検討した。肝臓内の遺伝子発現は半定量Polymerase Chain Reaction法で、インスリンシグナルはAktのリン酸化のウエスタンブロット法で評価した。また2型糖尿病患者で、脂質異常症に対しコレステランの投与を開始した21症例について、体格指数、血中代謝関連指標の変化を解析した。 FLSマウスではコレステラン投与により、体重や体脂肪量に変化を認めなかったが、耐糖能及びインスリン感受性の改善を認めた。肝内Aktのリン酸化の割合は投与群で高く、Insulin receptor substrate2 (IRS-2) とGlucokinaseの発現増加を認め、肝臓のインスリン感受性の改善が認められた。肝内脂質は中性脂肪量には変化を認めず、コレステロールの低下を認め、Sterol regulatory element-binding protein-1cの発現は低下し、LXRアゴニストの投与により、このコレステランによる耐糖能の改善効果は消失した。臨床検討では、コレステランの投与により、血清コレステロール及び血糖関連指標が改善したが、体重には変化を認めなかった。 FLSマウスを用いた検討から、コレステランは体脂肪や肝内中性脂肪の減少と独立して、肝内コレステロール量の減少によりLXR-IRS2経路を介して、肝のインスリン抵抗性を改善することが明らかとなった。				