

研究・調査報告書

報告書番号 239	担当 札幌医科大学医学部薬理学講座
題名 (原題/訳)	
Pioglitazone prevents alcohol-induced fatty liver in rats through up-regulation of c-Met. ピオグリタゾン は c-Met の発現誘導によってラットのアルコール性脂肪肝の進展を阻止する	
執筆者	
Tomita K, Azuma T, Kitamura N, Nishida J, Tamiya G, Oka A, Inokuchi S, Nishimura T, Suematsu M, Ishii H.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Gastroenterology. 126(3):873-885 (2004)	
キーワード	
アルコール性脂肪肝、c-Met、PPAR γ 、ピオグリタゾン、抗糖尿病薬、脂肪代謝	
要 旨	
<p>背景と目的: 脂肪症の治療はアルコール性肝障害での線維化の進展を阻止するうえで重要である。本研究の目的は peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) のリガンドとして作用する抗糖尿病薬のピオグリタゾンがアルコール性脂肪肝の進展を阻止することができるか検討することである。</p> <p>方法: エタノール含有液体飼料で生育されたラットはピオグリタゾンを1日当たり 10 mg/kg、6週間、胃内投与された。ピオグリタゾンの作用に関連している肝臓の遺伝子を transcriptome analysis で探査し、それら変化を RT-PCR とウェスタンブロット分析で確認した。ピオグリタゾンの肝細胞への直接効果については in vitro の肝細胞初代培養系で検討した。</p> <p>結果: ピオグリタゾンはインスリン抵抗性を変えない慢性エタノール暴露による脂肪症と過酸化を有意に低下した。ピオグリタゾンの改善効果の作用機序は、エタノールによって生じていた c-Met の発現抑制とステアリン酸 CoA 脱飽和酵素 (SCD) の発現亢進をピオグリタゾンが回復することが関係しているものと思われる。c-Met 情報伝達経路に関するピオグリタゾンの効果は、そのチロシンリン酸化とその結果生じる① apoB による VLDL を介した肝臓からの脂質移動の亢進、② sterol regulatory element binding protein (SREBP) -1c や SCD レベルの発現抑制、③肝臓のトリグリセリド合成の低下、から生じていると考えられる。</p> <p>結論: ピオグリタゾンは c-Met や VLDL-依存性脂肪回収を活性化し、トリグリセリド合成を抑制する。そのことによってエタノール性肝脂肪症を抑制する強力で有効な治療薬 (法) となる。</p>	