

## 18. エンパグリフロジン, リナグリプチンの単独及び併用は高血糖を有する NASH model mouse において脂肪合成・抗炎症作用を介して脂肪性肝炎を改善する

<sup>1)</sup> 内分泌代謝内科, <sup>2)</sup> 研究支援センター  
二井谷隆文<sup>1)</sup>, 城島輝雄<sup>1)</sup>, 秋元一三<sup>2)</sup>, 友常孝則<sup>1)</sup>, 飯嶋寿江<sup>1)</sup>, 毛塚温美<sup>1)</sup>, 相良匡昭<sup>1)</sup>, 加藤嘉奈子<sup>1)</sup>, 清水昌紀<sup>1)</sup>, 櫻井慎太郎<sup>1)</sup>, 青木千枝<sup>1)</sup>, 鈴木國弘<sup>1)</sup>, 麻生好正<sup>1)</sup>

近年, 本邦にて市場となった SGLT2 阻害薬 (SGLT2i) は, 尿細管での糖の再吸収を抑制することで, 血糖降下作用を示す。また, トリグリセライドの低下, 脂肪肝の改善作用などの報告が挙げられているが, 作用機序に関しては判明していない。今回我々は STZ を用いた高脂肪食 NASH model mouse における Empagliflozin (Empa)・Linagliptin (Lina) の肝線維化抑制作用と, 炎症性サイトカイン・ケモカインの抑制シグナルに関する影響を検討した。

【方法】マウスは胎生 2 日目に STZ 投与にて $\beta$ 細胞破壊し, 4 週後から高脂肪食を投与。1 群は control 群とし normal model とした。その後, 4 群に分け, Linagliptin (Lina) 群, Empagliflozin (Empa) 群, Lina + Empa 群とし, 9 週目後に評価した。HE 染色,  $\alpha$ -SMA, F4/80 などの免疫組織染色は標準的方法にて評価。IL-6, CCL2, SOCS3 mRNA の発現定量に施行した。肝線維化の評価に collagen Type1,3 を, 脂肪代謝の評価に ACC1, FAS, PPAR $\alpha$ , ACOX-1 mRNA の発現を定量した。Realtime RT-PCR は標準的方法にて行った。

【結果・考察】9 週後の体重は 5 群とも変化は認められなかった。次に体重は Lina 群で有意な低下を認めた。また血糖・GA は vehicle, Lina 群での有意な上昇を認め, GA では Empa 群でも上昇を認めた。肝重量・肝含有トリグリセライド (肝 TG) に関しては Empa, Lina + Empa 群にて有意な低下を認め, 肝 TG では Lina 群でも低下を認めた。炎症と脂肪・線維化をスコア化した NAFLD Activity Score (NAS), F4/80 に関しても Empa・Lina + Empa 群にて有意な低下を認めた。Collagen type1,3 の mRNA 定量を評価したところ, Empa にて低下する傾向を, Lina + Empa 群にて有意な低下を認めた。このことから, NASH に伴う脂肪・線維化の抑制を示した。また, 炎症性サイトカインの検討では, IL-6, MCP-1, TNF- $\alpha$  の mRNA level においても Empa, Lina + Empa 群にて有意な低下を認めた。次に脂肪合成,  $\beta$ 酸化に関して検討したところ, ACC1, FAS mRNA level では Lina + Empa 群にて有意な低下を認めたが, PPAR $\alpha$ , ACOX-1 mRNA に変化は認められなかった。

以上より, エンパグリフロジンは肝における炎症・線維化の抑制と肝脂肪合成の抑制により脂肪肝炎を改善すると考えられた。

【結語】Empa, Lina の単独及び併用は高血糖を有する NASH model mouse において脂肪合成・抗炎症作用を介して脂肪性肝炎を改善することを示した。

## 19. 日光・奥日光地域の放射性降下物による影響の経時変化

RIセンター

高橋克彦, 楫 靖

【目的】福島第一原子力発電所の事故で放出された放射能の影響を調査するため, 宇都宮市から日光市に至る「日光街道」(国道 119 号線)並びに「いろは坂」(国道 120 号線)周辺の空間線量率を測定し, 事故後の放射性プルームによる影響の経時変化を調べた。

【方法, 結果】空間線量率の測定は, HITACHI CsI (TI) シンチレーションサーベーター PDR-111 を用いて, 地上 1m の高さの測定値を読み取った。また「いろは坂」の測定では, Casio PROTREC2472 の高度計を用いて標高と併せて空間線量率を読み取った。高度計は, 測定地域に点在する高度標識設置点において, 高度補正を行った後に使用した。測定は事故翌年の 2012 年 3 月 4 日並びに事故後 5 年 4 ヶ月後の 2016 年 7 月 3 日に実施したデータを用いて経時変化を比較した。

【考察】日光街道沿いの空間線量率は, 2016 年現在, ほぼ事故前と同等の値を示しているが, 車道が杉並木に隣接する地域では若干値が上昇する傾向が見られた。これは, 杉の林床部分に残留する放射性セシウム (Cs-134 並びに Cs-137) から放出される  $\gamma$ 線の影響と思われた。

「いろは坂」は, 標高およそ 600 m の日光東照宮周辺から, 標高およそ 1200 m の中禅寺湖周辺まで続き, さらにその先は標高およそ 1500 m の奥日光に至る。当区域の空間線量率測定では, 標高が増すごとに空間線量率が下がり, 1500 m 付近の奥日光で, その影響はほぼ見られなくなった。車道はこの先, 標高 2024 m の金精峠を経て, 群馬県利根郡片品村に至る。栃木県日光市周辺に到達した放射性プルームは, この峠の標高を超えられず, 奥日光よりも標高の低い地域に沈着したと思われた。

【結論】事故から時間が経過するにつれて, 大地や林床に沈着した放射性物質は半減期と共に減衰していく。しかしながら, ウェザリング効果や除染といった物理的な放射能低減効果が期待できない森林部に隣接する地域では, 空間線量率の上昇や残留する放射性セシウムによる, 林産物 (キノコ, 山菜等) への移行が懸念されている。市街地のほとんどが事故前と同等の放射線環境を取り戻したようにみえる現在でも, 山間部や森林林床に残留する放射性物質の影響に対して, 長期的に注意を払う必要がある。