

2021年2月9日

東北大学大学院医学系研究科  
東北大学病院

## 糖尿病の治療薬が多発性肝嚢胞の肝病変を抑制する - メトホルミンが肝嚢胞の病態進行を抑える -

### 【研究のポイント】

- 肝臓に嚢胞と呼ばれる空間ができ、それが徐々に拡大する多発性肝嚢胞(たはつせいかのうほう)<sup>注1</sup>に対する薬物療法で、保険収載されているものはない
- 多発性肝嚢胞モデルラットに対するメトホルミン<sup>注2</sup>の効果を検証
- 12週間のメトホルミン投与によって、肝嚢胞や肝線維化が改善することを確認

### 【研究概要】

多発性肝嚢胞は、肝臓に嚢胞と呼ばれる空間ができ、それが徐々に拡大する、遺伝性肝疾患です。大きくなった嚢胞は臓器を圧迫することで、呼吸が困難に感じたり腹部が張る感じがしたりするなどの症状がでるため、「生活の質(Quality of Life: QOL)」が低下しやすいと言われています。東北大学大学院医学系研究科内部障害学分野の佐藤陽一大学院生、上月正博教授、東北医科薬科大学リハビリテーション学 伊藤修教授らのグループは、糖尿病の治療薬であるメトホルミンが、多発性肝嚢胞モデルラットの肝病変に対して、抑制効果があることを確認しました。さらに、ラットの肝臓切片を解析すると、嚢胞を取り囲む細胞(胆管上皮細胞)の細胞増殖が抑制されていました。2型糖尿病の治療薬として一般的に使用されているメトホルミンが、多発性肝嚢胞の治療にも有用であると期待されます。

この研究成果は、2021年1月13日に American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology 誌(電子版)に掲載されました。

## 【研究内容】

多発性肝嚢胞は、肝臓に嚢胞と呼ばれる空間ができ、それが徐々に拡大する、遺伝性肝疾患です。拡大した嚢胞は腹部の臓器を圧迫し、呼吸が困難に感じたり腹部が張る感じがしたりするなどの症状が出ます。さらに嚢胞が大きくなると体を前に倒すことが困難になるので、日常生活においても動作が制限されるようになります。現在までに保険適応されている薬剤はなく、肝嚢胞に対する治療法の確立が課題となっています。近年、多発性嚢胞腎<sup>注3</sup>患者に対して2型糖尿病の治療薬であるメトホルミンを投与すると、腎嚢胞が抑制されたことが報告されました。多発性嚢胞腎患者の多くで肝嚢胞が生じており、嚢胞形成のメカニズムも似ていることから、メトホルミンが肝嚢胞に対しても抑制効果がある可能性があります。しかしながら、これまでにメトホルミンの多発性肝嚢胞もしくは多発性嚢胞腎の肝病変に対する効果を検証した報告はなく、その効果は不明でした。

本研究において、東北大学大学院医学系研究科内部障害学分野の佐藤陽一(さとう よういち)大学院生と上月正博(こうづき まさひろ)教授、東北医科薬科大学リハビリテーション学の伊藤修(いとう おさむ)教授らの研究グループは、多発性肝嚢胞モデルラットに対してメトホルミンを使用すると、肝嚢胞や肝線維化を抑制することを明らかにしました。メトホルミンを飲水に混ぜて、12週間投与したラットと通常水のラットを比較しました。その結果、肝嚢胞や肝線維化<sup>注4</sup>の程度がメトホルミンの投与により改善しました。さらにメトホルミンは、嚢胞を取り囲む細胞(胆管上皮細胞)の増殖を抑制し、嚢胞の拡大を抑える効果があることが確認されました。以前、同グループは多発性肝嚢胞モデルラットに対する運動療法が、肝嚢胞を抑制したことを報告しており(Med Sci Sport Exer 52: 1272-1279, 2020)、運動療法はメトホルミンと同様、胆管上皮細胞の細胞増殖を抑制しました。この機序として、肝臓内のAMPKというタンパク質の活性化が関与している可能性があります。メトホルミンも肝臓内のAMPKを活性化したことから、本研究の結果は、運動療法の肝嚢胞抑制効果の機序を裏付ける可能性があります。

**結論:**本研究は、多発性肝嚢胞モデルラットに対するメトホルミンが、肝嚢胞や肝線維化を抑制することを初めて実証した重要な報告です。本研究の結果により、有効な薬物療法が確立していない多発性肝嚢胞において、メトホルミンが効果的であると期待されます。

## 【用語説明】

- 注1. 多発性肝嚢胞:肝臓に嚢胞という袋が生じ、腹部を圧迫していく病気。長い経過の中で徐々に嚢胞が増大する。腹部の臓器が圧迫されて呼吸困難感や運動制限が生じる可能性がある。
- 注2. メトホルミン:2 型糖尿病の第一選択薬。ビグアナイド系薬剤に分類される経口糖尿病治療薬の一つ。
- 注3. 多発性嚢胞腎:国の指定難病で、腎臓に嚢胞が進行性に発生する病気。徐々に腎機能が低下し、透析に至る場合もある。合併症の一つに肝嚢胞があり、8割近くの方に認めると報告されている。
- 注4. 肝線維化:肝臓にコラーゲンなどの物質が蓄積し、臓器が固くなってしまうこと。進行すると機能障害を引き起こす。

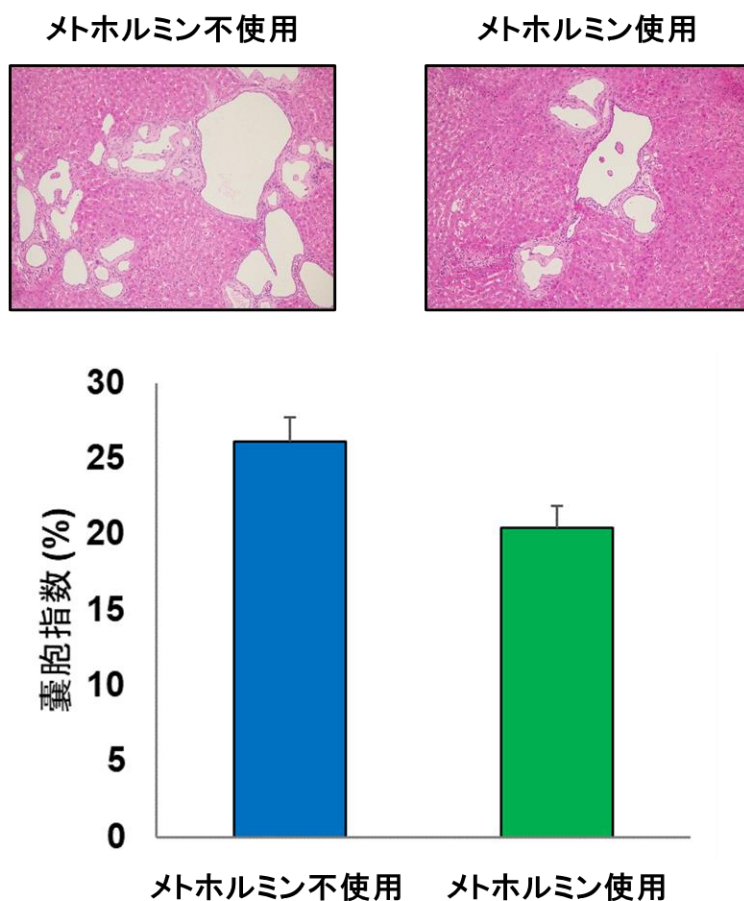


図 1. 図の白い部分が嚢胞。メトホルミンの使用で肝嚢胞が減少する

**【論文題目】**

Title: Metformin slows liver cyst formation and fibrosis in experimental model of polycystic liver disease.

Authors: Yoichi Sato, Jiahe Qiu, Takuo Hirose, Takahiro Miura, Yasunori Sato, Masahiro Kohzuki, Osamu Ito

日本語タイトル:「メトホルミンは多発性肝嚢胞モデル動物の肝嚢胞や線維化を抑制する」

著者名:佐藤陽一, 仇嘉禾, 廣瀬卓男, 三浦平寛, 佐藤保則, 上月正博, 伊藤修

掲載誌名: American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology

DOI: 10.1152/ajpgi.00120.2020.

**【お問い合わせ先】**

**(研究に関すること)**

東北大学大学院医学系研究科内部障害学分野  
教授 上月 正博(こうづき まさひろ)

電話番号: 022-717-7351

Eメール: kohzuki@med.tohoku.ac.jp

**(取材に関すること)**

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室  
東北大学病院広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp