

論文内容の要旨

報告番号		氏名	久保 卓也
Combined L-carnitine and angiotensin-II type 1 receptor blocker has beneficial effects on hepatic fibrosis in a non-alcoholic steatohepatitis rat model (和 訳) L-カルニチンとアンジオテンシン-II型受容体遮断薬の組み合わせは、非アルコール性脂肪肝炎ラットモデルにおける肝線維症に有益な効果を有する			

論文内容の要旨

炎症および酸化ストレスは、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の進行に寄与することが知られている。アンジオテンシン-II 型受容体遮断薬(ARB)は肝線維化および活性化肝星細胞(Ac-HSC)の作用を低下させる。また、L-カルニチンは酸化ストレスを改善することによって NASH モデル動物の治療に有効である。しかし、ARB、L-カルニチンどちらの薬剤も肝線維化に対する実臨床での効果は限局的である。本研究では NASH モデルラットを用いて、肝線維化に対する L-カルニチンと ARB の併用治療の効果を検討した。F344 ラットにコリン欠乏/L-アミノ酸(CDAA)食を 8 週間投与することにより NASH モデルラットを作成した。実験には対照群、CDAA 投与群、L-カルニチン投与群、ARB 投与群、および L-カルニチン+ARB 投与群に分けた。治療効果は、肝線維症、肝脂肪酸代謝、および酸化ストレスを測定することにより評価した。ARB 群は肝の炎症に關与する肝臓特異的腫瘍壊死因子(TNF- α)及び LPS 結合タンパク質(LBP)の阻害を示した。L-カルニチンは、CDAA 食によって誘発される肝ステロール調節性元素結合タンパク質 1(SREBP-1)および酸化ストレスマーカーであるチオバルビツール酸反応性物質(TBARS)の発現を低下させた。L-カルニチンと ARB との併用治療は、Ac-HSC 抑制を介して肝線維症を改善した。この結果より L-カルニチンと ARB の併用治療は、肝の炎症および酸化ストレスという異なるメカニズムを介して肝線維化を抑制するが示唆された。現在、両方の薬剤が実臨床で使用可能であり、両薬剤の併用により、ヒトの NASH 肝線維化進展を抑制するための有益な治療法となり得る可能性が示唆された。