

論文内容の要旨

報告番号	空欄	氏名	澤田保彦
Combining probiotics and an angiotensin-II type 1 receptor blocker has beneficial effects on hepatic fibrogenesis in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis			
ラット非アルコール性脂肪肝炎モデルにおけるプロバイオティクスとアンギオテンシンII受容体拮抗薬併用療法の肝線維化に対する有効性			

論文内容の要旨

背景と目的: 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)の発症病態に腸管内のエンドトキシンが重要な役割を担っている。そして NASH 動物モデルにおいて血中エンドトキシン値が上昇していることが知られている。さらに NASH 患者では腸内細菌叢の変化および腸管透過性の亢進をきたしている。これまでに動物実験において NASH モデルにプロバイオティクスを投与し腸内細菌叢を改善させることで、腸管透過性が改善し NASH 治療として有効であることが報告されている。また降圧薬である angiotensin II 受容体拮抗薬 (ARB) を投与することにより肝星細胞の活性化を抑制し肝線維化が抑制されることも報告されている。そこで今回我々はラット NASH モデルに対しプロバイオティクスと ARB を併用投与することによる肝線維化抑制効果を検討した。

方法: Fisher 344 ラットにコリン欠乏アミノ酸食(CDAA)を 8 週間投与することにより NASH モデルを作成した。NASH モデルに ARB を投与した群、プロバイオティクスを投与した群、ARB とプロバイオティクスを併用投与した群を作成した。8 週間後に肝および小腸を採取し、肝組織で α smooth muscle actin (SMA)、Sirius Red 染色などを行うとともに、Transforming growth factor (TGF)- β の発現について Real-time PCR 法を用い検討した。さらに腸内細菌由来のエンドトキシンの影響をみるために腸管の Tight junction 蛋白である Zonula occludens (ZO)-1 発現についても検討した。

成績: CDAA 投与により、 α SMA 染色、Sirius Red 染色陽性域がコントロール群に比し増加し、肝 TGF- β mRNA も増加していた。これらはプロバイオティクスおよび ARB 投与にて改善し、併用群ではさらに改善していた。また小腸の ZO-1 の発現は CDAA 投与にて低下しており、ARB 投与では改善がみられなかったが、プロバイオティクスを投与することで改善していた。なお、併用群はプロバイオティクス単独投与群と同程度の改善であった。以上より、プロバイオティクスは主に腸管の Tight junction 改善を介した肝線維化抑制効果に関与する一方、ARB はプロバイオティクスとは異なり、直接肝に作用し肝線維化抑制効果を示すものと考えられた。

結論: プロバイオティクス、ARB 共に有意な肝線維化進展抑制効果を示し、併用投与によりさらなる肝線維化抑制効果を示した。また、本研究にて両者は異なる機序で作用していることが明らかとなった。両薬剤ともに臨床で広く使用されている薬剤であり、安全性も高く NASH 治療に新たな可能性を開くと考えられる。