

論文内容の要旨

報告番号		氏名	相原 洋祐
Direct renin inhibitor, aliskiren, attenuates the progression of non-alcoholic steatohepatitis in the rat model			
直接的レニン阻害薬であるアリスキレンはラットモデルにおいて非アルコール性脂肪肝炎の進行を抑制する			

論文内容の要旨

【目的】非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH) は肝硬変、肝癌へと進展し得る病態であることが判明しているが、有効な治療法は未だ開発されていない。申請者はこれまでに、レニンアンジオテンシン系(RAS)の産物であるアンジオテンシンII(AT-II)が、活性化肝星細胞(Ac-HSC)増殖や血管新生促進を介して肝線維化進展および肝発癌に重要な役割を果たしている事を明らかにしてきた。近年、RASのrate limiting enzymeであるレニンの血管新生や臓器線維化への作用が注目されているが、肝線維化および肝発癌における役割に関しては未だ明らかではない。本研究では、直接的レニン阻害薬(DRI)を用いてNASH動物モデルにおけるDRIの肝線維化進展と肝発癌への効果について検討した。またAc-HSCと血管内皮細胞(EC)に対するレニンおよびDRIの効果について*in vitro*で解析を加えた。

【方法】F344雄性ラットにコリン欠乏アミノ酸(CDAA)食を12週間投与して実験的NASHモデルを作製し、DRIの肝線維化に及ぼす影響について組織学的検討を加えると共に、Ac-HSCの免疫染色を行い、肝内TGF- β 発現、pro-collage-I発現、AT-II mRNA発現を検討した。肝発癌への影響はGST-P陽性前癌病変の数と面積について対照群と比較した。血管新生はCD31 mRNAおよびVEGF mRNAを指標として評価し、肝内のAT-II、レニン受容体発現レベルについても解析を加えた。*In vitro*実験系では、レニンのAc-HSCおよびEC増殖に及ぼす影響について検討すると共に、DRIの直接作用についても検討を加えた。

【成績】CDAA投与後の肝線維化はDRI投与により用量依存性に有意に抑制され、Ac-HSC数および肝内TGF- β 、pro-collage-I発現は線維化の抑制程度に平行して抑制されていた。発癌に関しても、前癌病変の数、面積ともに用量依存性に有意に抑制され、それと平行するように肝内のCD31 mRNA、VEGF mRNAの発現も低下していた。なお、CDAA食投与による肝組織内のAT-II発現増強はDRI投与により有意に抑制されたが、レニン受容体発現レベルには変化を認めなかった。*In vitro*の検討において、レニンは用量および時間依存性にECおよびAc-HSCの増殖を有意に促進させたが、一方でDRIはこれを抑制しなかった。

【結語】レニンはNASH肝病態進展に重要な役割を果たしており、DRIを用いた新規治療の可能性が示唆された。DRIによる抑制機序として、肝内AT-IIブロックによるVEGFを介した血管新生抑制、およびAc-HSC阻害による肝線維化抑制の協調作用が考えられた。