

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	藤永 幸久
Effective Combination Therapy of Angiotensin-II Receptor Blocker and Rifaximin for Hepatic Fibrosis in Rat Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. (和 訳) ラットを用いた非アルコール性脂肪肝炎におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬とリファキシミン併用投与による肝線維化抑制効果の検討			

### 論文内容の要旨

**【背景】**非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の進行の機序は複雑である。アディポサイトカイン、インスリン抵抗性、エンドトキシン、および酸化ストレスを含む、多重並行ヒット理論が提唱されている。腸肝軸を含む経路も、NASH の進行に関わる。アンジオテンシン II 受容体遮断薬(ARB)は、肝星細胞(HSC)の活性化を介して肝線維化を抑制する。非吸収性抗菌剤であるリファキシミンは、肝性脳症の治療に使用され、最近、腸透過性を改善すると報告されている。ARB とリファキシミンの併用投与による肝線維化の抑制効果とその機序を検討した。

**【方法】**NASH モデルを生成するために、フィッシャー344 ラットにコリン欠乏アミノ酸(CDAA)食を 12 週間与えた。ARB と、リファキシミンの併用投与の治療効果について、肝線維化、トール様受容体 4 (TLR4)調節カスケード、および腸管バリア機能で評価した。

**【成績】**ARB は、HSC の活性化とトランスフォーミング増殖因子  $\beta$  および TLR4 の肝臓での発現を抑制することにより、肝線維形成に強力な阻害効果をもたらした。リファキシミンは、CDAA 食餌によって誘発された小帯閉鎖 1(ZO-1)の破壊を改善することにより腸管透過性を改善させ、門脈内毒素を減少させた。リファキシミンは、腸上皮細胞の ZO-1 発現に直接影響した。ARB とリファキシミンの組み合わせは、単剤によるものと比較して、より強い阻害効果を示した。

**【結論】**ARB は HSC を阻害することにより肝線維症を改善し、リファキシミンは、腸管密着結合タンパク質(ZO-1)の改善を通じて腸の透過性を改善することにより、肝線維症を改善する。したがって、ARB とリファキシミンの組み合わせは、NASH の線維化に対する有効な治療法になる可能性がある。