

## 論文内容の要旨

氏名	村田 晃児
Rifaximin enhances the L-carnitine-mediated preventive effects on skeletal muscle atrophy in cirrhotic rats by modulating the gut-liver-muscle axis	
(和訳) リファキシミンは腸-肝臓-筋肉軸の調節により肝硬変ラットの骨格筋萎縮に対するL-カルニチンを介した予防効果を増強する	

### 論文内容の要旨

肝疾患におけるサルコペニア合併が予後規定因子として注目されており、その予防および治療法の開発は大きな課題である。現在、L-carnitine(L-CAR)の投与がサルコペニア改善に有用とされているが、単剤での効果は限定的であり、治療の強化が望まれる。そこで、異なる作用機序により筋萎縮の改善が期待できる Rifaximin(RFX)を L-CAR に併用することで、肝硬変に伴う骨格筋萎縮への予防効果を強化し得るかについて検討する。また、その機序として、内因性エンドトキシンである lipopolysaccharide(LPS)に注目して検討を行う。

コリン欠乏食(CDAA)を12週間摂取させた肝線維化モデルラットを用いて、RFX および L-CAR を単剤または併用で投与し、その効果を検討した。

肝組織において、CDAA 投与ラットでは肝硬変に相当する強い肝線維化の進展を認めたが、RFX 投与により線維化抑制および Acta2, Col1a1 の mRNA 発現の有意な低下を認めた。また、CDAA 投与ラットの腸管では蛋白、mRNA レベルで ZO-1 発現が有意に低下したが、RFX 投与によりその発現は有意な改善を認めた。腸管バリア機能の改善に応じて、肝組織中の LPS 結合蛋白、TLR4、炎症性サイトカインの発現も低下しており、RFX は LPS/TLR4 シグナルを阻害することも示唆された。一方、L-CAR による有意な肝線維化改善効果や、腸管バリア機能の改善効果は認めなかった。CT で評価した PMI 値は、実験終了時において CDAA 投与ラットで有意に低く、RFX、L-CAR の単剤投与によりその低下が抑制されていた。また、この抑制効果は両剤を併用投与することでより顕著となった。さらに腓腹筋組織を用いて骨格筋の短径および密度について病理学的に評価したところ、PMI 同様、両剤投与により骨格筋萎縮の改善効果を認めた。腓腹筋組織におけるミトコンドリア生合成能について、CDAA 投与ラットでは PGC-1 $\alpha$ 、Tfam の mRNA 発現が低下していたが、L-CAR 投与により有意な改善を認めた。

本研究で最も興味深い点は、RFX 投与により腸管透過性の改善を促し、LPS の流入を防ぐことで、L-CAR 投与によるミトコンドリア機能改善効果を増強させて点であり、RFX および L-CAR の併用療法にて、それぞれ単剤投与と比較して、肝硬変モデルにおける骨格筋萎縮の抑制効果が増強される可能性が示唆された。