

論文内容の要旨

氏名	鈴木 淳也
A Combination of an Angiotensin II Receptor and a Nephilysin Inhibitor Attenuates Liver Fibrosis by Preventing Hepatic Stellate Cell Activation	
(和訳) アンジオテンシン II 受容体拮抗剤とネプリライシン阻害剤の併用が肝星状細胞の活性化を抑制し、肝線維化を抑制する。	

論文内容の要旨

【背景】 レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系は、肝線維化と肝星状細胞(HSC)活性化のメディエーターとしての役割から注目されている。一方、ナトリウム利尿ペプチド(NP)心房性 NP(ANP)と C 型 NP(CNP)を含むナトリウム利尿ペプチド(NP)系は、ネプリライシンによって制御されるホルモンである。

SAC/VAL(サクビトリル/バルサルタン)は心不全患者において臨床的有効性を示しているが肝線維症に対する作用は明らかにされていない。本研究では、SAC/VAL の肝線維症に対する影響を評価した。

【方法】 四塩化炭素(CCl₄)投与による肝線維化誘発マウス(C57BL/6NCrSlc: 雄性 8 週齢)の SAC/VAL の効果、及び vitro における肝星状細胞への SAC、VAL の機序について評価した。

【結果】 SAC と VAL の投与により、CCl₄ 誘発肝線維症を顕著に抑制、肝星状細胞の増殖を抑制、肝ヒドロキシプロリンおよび線維化促進マーカーの mRNA レベルを減少させた。SAC 投与により、血漿中 ANP 濃度は上昇し、LX-2 細胞において、グアニル酸シクラーゼ-A/cGMP/プロテインキナーゼ G シグナルを活性化することにより、細胞増殖と TGF- β 刺激による MMP2 と TIMP2 の発現を効果的に抑制した。一方、CNP は LX-2 細胞の増殖及び線維化の抑制には影響を与えなかった。さらに、VAL は AT-II タイプ 1 レセプター/プロテインキナーゼ C 経路を介してアンジオテンシン II(AT-II) 刺激による細胞増殖と TIMP1 および CTGF の発現を直接阻害した。

【結論】 SAC/VAL は肝線維症の新規治療薬となる可能性が示唆された。