

論文内容の要旨

氏名	竹田 惣一
Angiotensin Receptor Blockers Potentiate the Protective Effect of Branched-Chain Amino Acids on Skeletal Muscle Atrophy in Cirrhotic Rats (和訳) アンジオテンシン受容体拮抗薬は、肝硬変ラットの骨格筋萎縮に対して、分岐鎖アミノ酸製剤による保護効果を増強する。	

論文内容の要旨

【目的】慢性肝疾患や肝硬変で、二次性サルコペニア合併が予後規定因子になると報告されている。肝疾患合併サルコペニアに、分岐鎖アミノ酸(BCAA)が有用であるとされているが、単剤効果としては検討の余地がある。またアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)が、ミトコンドリア機能を賦活化し、骨格筋量増加効果を示すことが報告されている。本研究では NASH モデルラットに、両剤を併用投与し、骨格筋量に及ぼす治療効果と、その詳細な作用機序を検討した。

【方法】雄性 6 週齢 F344 ラットを陰性コントロール群、コリン欠乏食(CDAA)群、CDAA+BCAA 群、CDAA+ARB 群、CDAA+BCAA+ARB 群に分け、小動物用 CT 装置を用いて第 3 腰椎レベルの腸腰筋面積を評価した上で、12 週後に犠死させ、肝組織、腓腹筋組織を採取した。肝組織、筋組織の組織学的評価と、筋組織におけるミオスタチン濃度、炎症性サイトカイン(TNF α 、Il1 β 、Il6)、ミトコンドリア転写因子(Tfam)、ユビキチンリガーゼ(Atrogin-1、MuRF1)の mRNA 発現量を測定し、SMAD2/3、NF κ B シグナルについてウェスタンブロット法を用いて評価した。

【結果】実験終了時、CDAA 群で陰性コントロール群に比べ体重減少を認めたが、BCAA、ARB 投与による改善は認めなかった。CT で測定した腸腰筋面積は、CDAA 群で有意な減少を認めたが、BCAA、ARB を投与することで改善された。肝組織では、CDAA 群で陰性コントロール群に比べ肝線維化を認め、BCAA、ARB 投与群においては線維化の改善を認めた。腓腹筋組織においても、筋肉短径および筋肉密度は CDAA 群で低下していたが、BCAA、ARB 投与群では改善傾向を認めた。興味深いことに、両剤併用群では各単剤群に比して改善効果が有意に増強された。また、腓腹筋組織におけるミオスタチン濃度、および筋組織における各炎症性サイトカインと Atrogin-1、MuRF1 の mRNA 発現は、CDAA 群で上昇しており、BCAA 群、ARB 群、併用群で改善を認めた。また、SMAD2/3、NF κ B シグナルについても、CDAA 群と比較して、BCAA 群、ARB 群、併用群でそれぞれ改善を認めた。一方、Tfam の mRNA 発現は CDAA 群で低下しており、BCAA 群、ARB 群、併用群でそれぞれ改善を認めた。

【結論】肝疾患に伴う骨格筋萎縮に対して、BCAA、ARB を投与することで、肝線維化を改善させ、ミオスタチンと炎症性サイトカインの低下、SMAD、NF κ B シグナルの抑制、さらに、ミトコンドリア生合成の改善を介して、筋分解系であるユビキチン-プロテアソーム系を抑制することで、骨格筋萎縮を改善させる可能性が示唆された。