

# 学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 循環器・腎臓内科学分野	氏 名	たまい やすゆき 玉井 康将
審 査 委 員	主 査 水野修吾 副 査 後藤英仁 副 査 俵 功		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>Branched-chain amino acids and L-carnitine attenuate lipotoxic hepatocellular damage in rat cirrhotic liver</p> <p>【主論文審査結果の要旨】</p> <p>著者らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>【背景】肝臓は脂質、糖質、タンパク質などの栄養素を代謝する中心的臓器であり、肝硬変では蛋白エネルギー低栄養状態 (protein energy malnutrition; PEM) が認められる。PEM は肝硬変患者の全生存率 (overall survival; OS)、生活の質 (QOL) を低下させるが、分岐鎖アミノ酸製剤 (branched chain amino acid; BCAA) やレボカルニチン製剤 (carnitine; CA) の補充など栄養療法を行うことで OS、QOL とともに改善することが報告されている。BCAA の投与は血清アルブミン値を改善させるだけでなく、肝硬変や肝細胞癌の予後を改善させる。また、CA の投与は、肝硬変患者において高アンモニア血症やこむら返りに対して有用である。実臨床において、BCAA と CA が併用される機会も多いが、同時併用時の肝臓への影響は十分に解明されていない。</p> <p>【目的】今回我々は、肝硬変モデルラットを用いて BCAA と CA 製剤の併用による肝臓への影響を検討した。</p> <p>【方法】Wistar 系ラット 7 週齢に四塩化炭素を 4 週間投与し、肝硬変モデルラットを作成した。引き続き、四塩化炭素投与を継続しながら、BCAA 群 (10 g/kg/day)、CA (0.04 g/kg/day)、BCAA と CA 併用群、生理食塩水を投与した無治療群の 4 群に分けて 6 週間投与した後。肝内の遺伝子やタンパク質発現の変化を定量性 PCR、immunoblotting、immunohistochemistry にて解析した。また、肝内の脂質と過酸化脂質のリピドミクス解析を LC/HR-MS/MS にて行った。</p>			

【結果】全治療群において、肝組織中の脂肪滴の減少と脂肪滴を保持する Adipophilin の発現が低下しており、脂肪肝の改善を認めた。また、BCAA 群と併用群では血糖値およびインスリン抵抗性の改善を認めた。CA 群と併用群では脂肪酸合成に参与する sterol regulatory element binding protein-1c の mRNA 発現レベルが有意に低下し、脂肪分解に参与する carnitine palmitoyltransferase 1A の mRNA 発現レベルが有意に上昇した。過酸化脂質のバイオマーカーである 4-hydroxynonenal 発現は、肝組織において無治療群では上昇したが、全投与群で減少した。さらに、リポドミクス解析では、無治療群で上昇した過酸化脂質である triglyceride hydroperoxide および phosphatidylcholine hydroperoxide が全治療群で有意に低下し、併用群では相乗的に低下した。ミトコンドリア内膜特異的に局在する膜リン脂質である cardiolipin(CL)は、無治療群では有意に低下したが、全治療群において増加した。特に、CL72:8 などの機能的 CL が上昇した。ミトコンドリア内膜の機能回復に伴い血清 ATP や肝 ATP も全投与群で有意に上昇した。ミトコンドリアの biogenesis に参与する mitochondrial transcription factor A の mRNA 発現レベルも、全治療群で上昇しており、ミトコンドリア機能の改善を認めた。TUNEL 法により肝細胞死を検討したところ、無治療群と比べ、TUNEL 陽性細胞は全治療群で有意に減少した。細胞膜の integrity を反映する膜リン脂質である phosphatidylcholine と phosphatidylethanolamine の比も無治療群では有意に低下したが、全治療群で改善した。

BCAA と CA は脂質代謝、インスリン抵抗性および脂肪肝を改善させ、過酸化脂質を抑制する効果が示された。また、ミトコンドリアの biogenesis を改善し、肝細胞を保護する作用も確認された。肝硬変の治療として BCAA と CA 併用治療の有用性が示唆された論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Biomedicine & Pharmacotherapy, Mar 2021; 135:111181

Published: 1 January, 2021

doi: 10.1016/j.biopha.2020.111181

Yasuyuki Tamai, Zhen Chen, Yue Wu, Jun Okabe, Yoshinao Kobayashi, Hitoshi Chiba, Shu-Ping Hui, Akiko Eguchi, Motoh Iwasa, Masaaki Ito, Yoshiyuki Takei