

MMP-13 遺伝子導入によるラット肝線維化改善

Delivery of MMP-13 attenuate rat liver fibrosis

○渡辺 哲¹, 稲垣 豊¹, 岡崎 勲¹(¹東海大医)

肝線維化は、細胞外マトリックスの蓄積と分解のバランスが蓄積の方に偏った状態である。分解系の酵素では matrix metalloproteinase (MMP) が主役を果たす。肝線維症/肝硬変で顕著に増加するのは I 型コラーゲンであり、正常肝においては総タンパク量のせいぜい 2% を占めるにすぎないが、肝硬変では 10~30% を占めるようになる。従って、肝線維化改善には I 型コラーゲンを特異的に分解する間質性コラゲナーゼの発現が重要である。間質性コラゲナーゼ MMP-1(ラットでは MMP-13) の転写は PMA、IL-1、TNF- α などで亢進し、TGF- β で抑制される。肝線維化過程では肝星細胞などの産生する TGF- β により MMP-1/13 の転写は抑制され、またその活性は inhibitor である TIMP によって阻害される。四塩化炭素慢性投与で作成した実験的肝線維化モデルでは、四塩化炭素の投与を中止すると線維化の改善がみられる。これまでの報告では、MMP-13 の発現には変化がなく、TIMP の発現が変化するため相対的に改善過程でコラゲナーゼ活性が上昇し線維化が改善するとされていた。しかし私共はこの肝線維化改善過程初期に MMP-13 の発現が一過性に急上昇することを見いだした。そこでこの MMP-13 発現の肝線維化改善における意義を検討するため、MMP-13 を発現するアデノウイルスベクターを肝硬変ラットに導入し、その効果を検討した。これらの成績を元に本シンポジウムでは肝線維化改善における間質性コラゲナーゼの役割について述べる。