

肝線維化の分子機構とサイトカインを利用した抗線維化治療

Molecular mechanism for hepatic fibrosis and its therapy using cytokines.

○矢田 豊¹, 高原 照美¹, 杉山 敏郎¹(¹富山医薬大医)

肝線維化とは肝臓内の組織傷害に対する創傷治癒機転の結果、I型コラーゲン(Col-1)などの細胞外マトリックス(ECM)が過剰に蓄積した病態である。肝における主要なECM産生細胞である肝星細胞(HSC)は肝障害においてクッパー細胞や炎症性細胞からのサイトカインの作用で活性化し、活性化HSCでのCol-1遺伝子発現は亢進する。我々は、Col産生細胞特異的に働くと考えられるDNase I hypersensitive sites (HS)をもつ4系統のトランスジェニックマウスを用いて、肝線維化におけるHSのCol-1 α 1鎖遺伝子発現に及ぼす影響を検討した。その結果、肝線維化過程では、HSがCol-1遺伝子発現の転写を促進し、それがAP-1のHSへの結合によることを見出した。また、肝線維化を最も促進するサイトカインであるTGF- β 1を抑えることで肝線維化の抑制が期待されるため、可溶性TGF- β 1 II型レセプター(STR)を作成し、マウス急性/慢性四塩化炭素(CCl₄)肝障害モデルにSTRを投与することで肝線維化が抑制されることを明らかにした。さらに、マウス慢性CCl₄肝障害モデルへの肝細胞増殖因子(HGF)投与による肝線維化抑制効果も明らかにした。HSCを中心とした肝線維化の分子メカニズムおよびサイトカインを利用した肝線維症の治療について報告したい。