

26H-am06

CC14 誘発性肝障害モデルラットにおける TNF- α の役割

○加藤 隆児¹, 定松 舞子¹, 浦嶋 庸子¹, 佐々木 大輔¹, 井尻 好雄¹, 田中 一彦¹
(¹大阪薬大)

【目的】薬物性肝障害は、薬物自体またはその代謝物が肝毒性を示す、あるいはその代謝物が抗原性を獲得し、肝障害を引き起こすと考えられているが、その発生機序は解明されていない。そこで、本研究では四塩化炭素 (CC1₄) 誘発性肝障害とアポトーシスとの関連性を明らかにすることを目的として検討を行った。

【方法】Wistar ST 雄性ラット (5-6 週齢) を用い、CC1₄ (2 mL/kg) を腹腔内投与し、腹部大静脈からの採血と肝臓採取を行った。肝障害の指標として、血漿サンプルから ALT・AST、TNF- α を測定し、肝臓中 TNF- α 、caspase-3、-8、-9 を測定した。ホルマリン固定した肝臓切片から HE 染色、TUNEL 染色を行った。

【結果】CC1₄ 誘発性肝障害モデルラットにおいて、ALT・AST は CC1₄ 投与 1 時間後から上昇し始め、48 時間後にピークに達し、72 時間以降下降した。肝臓中 TNF- α は 1 時間後と 12 時間後に上昇し 2 相性を示した。血漿中 TNF- α はコントロールレベルであった。肝臓中 caspase-3、-9 は 6-9 時間後に有意に上昇したが、caspase-8 は 24 時間後に有意に上昇した。肝細胞の HE 染色、TUNEL 染色では 48 時間後に肝細胞破壊、肝細胞変性が認められ、アポトーシスを起こしている細胞も認められた。また 72 時間以降に肝細胞再生が確認された。

【考察】CC1₄ を全身投与したにも関わらず、肝細胞のみにアポトーシスによる細胞変性・壊死が確認された。このことから、CC1₄ は肝臓で代謝され、その代謝物が抗原性を獲得することで肝臓中の Kupffer 星細胞等により TNF- α 濃度が増加し、これが肝細胞のアポトーシスを誘導している可能性が示唆された。本モデルは全身投与を行った薬物 (CC1₄) が特異的に重篤な肝障害を誘発する薬物性肝障害モデルとなることを確認した。