

29amD-085

コリン欠乏食マウスの Concanavalin A 誘発性肝障害に対する Edaravone の効果の検討

○稲川 佳恵¹, 戸田 京子², 常松 令³, 熊谷 直樹³, 森永 正二郎⁴, 福崎 由里絵¹, 高橋 哲史¹, 鈴木 幸男³, 土本 寛二³(¹北里大薬, ²北里大北研病院研究部, ³同内科, ⁴同病理診断科)

【背景と目的】コリン欠乏食(CDAA-diet)マウスに対する Concanavalin A (Con A) 誘発性肝障害は、常食マウスに比し、より強度の肝障害を誘発し Th1 関連サイトカインの上昇による急性肝障害であることを報告してきた。またこの肝障害は脂肪肝に伴う内因性活性酸素種(ROS)や Con A による Kupffer cell の活性化により nitric oxide(NO)などのフリーラジカルが産生されることにより肝障害が進展する。今回、CDAA-diet マウスを対象にフリーラジカル消去作用を有する edaravone(Eda)の Con A 誘発性肝障害に対する有効性について検討した。

【方法】C57BL/6J(8 週齢, 雄性)マウス(n=24)を CDAA-diet にて 12 週間飼育後、A,B,C の 3 群について検討を行った(A:対照群, B: Con A 投与群, C: Con A+Eda 投与群)。Con A 投与 24 時間後、肝臓の組織学的検討および血中 ALT, TNF- α , IFN- γ , osteopontin(OPN), 肝組織中 TNF- α , IFN- γ , IL-6, 転写因子(STAT1, STAT3)の遺伝子発現を検討した。また *In vitro* にて CDAA-diet マウスより脾細胞を分離し、Con A(10 μ g/mL)(+), Con A + Eda(0,1,10,100 μ M), (-)の系にて、培養上清中の NO および TNF- α , IFN- γ を測定した。

【結果】Eda 群では、Con A 群に比し、肝障害の抑制、血中 ALT, TNF- α , IFN- γ , OPN の低下、肝組織中 OPN, IL-6, STAT1, STAT3 の発現抑制が認められた。また edaravone は NO ばかりでなく IL-6, TNF- α , IFN- γ の産生をも有意に抑制した。

【考察】Edaravone により肝障害の改善が認められたことより、その作用機序は NO 等の ROS による肝障害の抑制(直接的)作用に加えて、Kupffer 細胞内での ROS による NF- κ B の活性化により産生される TNF- α 等の抑制(間接的)作用が示唆された。

【結語】Edaravone は concanavalin A 誘発性肝障害を改善した。