

# 27G-pm19

ウイルス製剤であるレオウイルスによる肝星細胞における線維化抑制効果に関する検討

○木部 友貴<sup>1</sup>, 井上 俊介<sup>1</sup>, 水口 裕之<sup>1,2,3</sup>, 櫻井 文教<sup>1</sup> (¹阪大院薬, ²医薬健栄研, ³阪大MEIセ)

【背景・目的】肝線維化は、種々の肝障害により産生された TGF- $\beta$  などによって活性化した肝星細胞が、過剰にコラーゲンなどの細胞外基質を産生することによって発症する疾患である。過剰な細胞外基質の蓄積によって肝機能不全が引き起こされ、肝硬変、肝がんへと発展する。現在、肝線維化に対する効果的な治療法は極めて少なく、肝星細胞活性化の抑制や細胞外基質の分解促進などによる治療法の開発が試みられている。一方、二本鎖 RNA をゲノムにもつレオウイルスは、腫瘍細胞特異的に感染・死滅させる腫瘍溶解性ウイルスとして臨床研究が進められている。我々は、レオウイルスが肝線維化モデルマウスにおいて、線維化抑制効果を示すことを明らかにした。そこで本研究では、ヒト肝星細胞株 (LX-2 細胞) を用いて、レオウイルスの肝星細胞に対する線維化抑制効果について検討した。

【方法】TGF- $\beta$  存在下培養することで活性化させた LX-2 細胞に、レオウイルス及びレオウイルスゲノムを作用したのち、線維化マーカー遺伝子の発現を検討した。さらに、レオウイルス作用後の細胞生存率について検討した。

【結果】TGF- $\beta$  で活性化した LX-2 細胞にレオウイルスを作用させたところ、細胞生存率の有意な低下は観察されなかった。レオウイルス作用後の線維化マーカーの発現について定量的 RT-PCR により検討したところ、I 型コラーゲンや  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) 遺伝子の mRNA 量が有意に減少していた。さらにレオウイルスゲノムを Transfection した場合においても線維化マーカー遺伝子の有意な発現が観察された。従って、レオウイルスゲノムが線維化抑制効果において重要な役割を果たしていることが示唆された。