

22PO-am307

In vitro NASH モデルにおける γ -トコトリエノールエステル型プロドラッグの NASH への進展抑制効果の評価

○渡瀬 大輔¹, 寺崎 真優¹, 寺田 一樹¹, 瀬戸口 修一¹, 後藤 将太郎¹, 山川 博文¹, 松永 和久¹, 加留部 善晴¹, 高田 二郎¹ (福岡大薬)

【目的】非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の発症機序として、肝細胞に中性脂肪(TG)沈着が起こり(First hit)、さらに肝細胞障害を招く要因が加わる(Second hit)“Two-hit theory”が広く支持されている。NASH の治療法は未だ確立されていないが、近年、トコトリエノール(T3)類混合物の有用性が報告されており、中でも γ -T3 が注目されている。我々はこれまでに、本研究室で開発した γ -T3 の水溶性エステル型プロドラッグである 2R- γ -Tocotrienyl N,N-dimethylglycinate hydrochloride (γ -T3DMG)が *in vitro* 及び *in vivo* 脂肪肝モデルの TG 量を有意に抑制すること、即ち First hit への有効性を明らかにした(本学会第 137, 138 年会)。そこで本研究では、*in vitro* NASH モデルを用いて、 γ -T3DMG の Second hit への有効性、即ち NASH への進展抑制効果を検討した。【方法】8 週齢雄性 TSOD マウス(動物繁殖研究所)に高脂肪食 F2WTD(オリエンタル酵母)を 8 週間与えて脂肪肝へ誘導し、コラゲナーゼ灌流法により肝細胞を単離培養した。Oil-red-O 染色により脂肪滴を確認し、更に炎症誘導剤 TNF- α で処理したものを *in vitro* NASH モデルとした。 γ -T3DMG 添加または非添加地で、単離脂肪肝細胞を 18 時間培養し、TNF- α を添加して 4 時間後に細胞を回収した。リアルタイム RT-PCR にて炎症性サイトカイン(IL-1 β , IL-6)の mRNA 発現量を測定した。【結果・考察】TSOD マウスから単離した脂肪肝細胞には、Oil-red-O 染色により脂肪滴が確認され、TNF- α 添加により単離脂肪肝細胞内の IL-1 β 及び IL-6 の mRNA 発現量は有意に増加した。 γ -T3DMG 添加群は、非添加群と比較して、IL-1 β の mRNA 発現量を有意に減少させた。以上の結果、*in vitro* NASH モデルにおいて、 γ -T3DMG は脂肪肝から NASH への進展を抑制できることが示唆された。