

NASH 肝線維化モデルを用いた PRI-724 の抗線維化効果の解明

研究分担者 池嶋 健一 順天堂大学附属病院消化器内科

研究要旨: β -catenin と CREB binding protein (CBP) の結合に対する選択的阻害作用を有する低分子化合物である PRI-724 が C 型肝炎ウイルス蛋白発現マウスの肝線維化に対して抗線維化作用を有する事が示された。今回我々は、KK- A^y マウスを用いて NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)由来の肝線維化モデルにおける PRI-724 の抗線維化作用を解析する。

A. 研究目的

アルコール飲酒歴がなく、ウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎、代謝性疾患など明らかな肝機能障害の原因を認めないにもかかわらず肝への脂肪沈着を認める肝疾患は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と考えられている。その病態群の中で重症型が非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) であり、肝硬変から肝細胞癌へと進展しうる。最近高血圧、糖尿病などの生活習慣病の増加に伴い年々増加傾向にあり今後 NASH 由来の肝細胞癌が増加すると考えられている。C 型肝炎と同様に NASH に起因する肝硬変が肝細胞癌の発症に関与していると考えられ、抗線維化治療薬の開発は急務である。また HCV による慢性肝炎の病理学的所見に肝脂肪化 (steatohepatitis) があげられ、肝臓内への脂肪の沈着と線維化の関与も重要な研究課題である。これらの知見をもとに、今回新たな抗線維化治療薬の可能性が示唆される PRI-724 の治療効果を NASH マウスモデルで検討する。

B. 研究方法

雄 KK- A^y マウスと C57BL/6 マウスに high-fat diet を 4, 8, 12 週間投与し肝臓を摘出し、肝組織像 (H.E. 染色、シリウスレッド染色) の解析をおこなった。また肝臓より RNA を抽出し Wnt シグナルの mRNA の発現を網羅的におこなった。

(倫理面への配慮)

遺伝子改変マウスを含む実験動物を用いた研究においては、「動物の愛護及び管理に関する法律」等に基づく「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本方針 (平成 18 年 6 月 1 日制定)」に従う。倫理面、実験手技に関して当該所属研究機関に申請し承認後実施する。

C. 研究結果

KK- A^y マウスでは control マウスと比較し、明らかに high-fat diet 投与後の肝組織像で肝細胞の膨化、肝細胞索の異常構造が認められた。また血清 ALT の有意の増加を認めた。既報通り、KK- A^y マウスでは血清 leptin の低下、adiponectin の増加を認めた。KK- A^y マウスに対する High-fat diet 長期投与の肝組織像を現在確認中である。

D. 考察

今回 KK- A^y マウスに high-fat diet を投与することで肝脂肪化モデルを樹立することができた。今後 high-fat diet を長期投与することにより、肝線維化が誘導されるか検討する。また肝脂肪化の形成過程で肝臓内の Wnt シグナルの mRNA の解析を進める予定である。

E. 結論

KK-A^yマウスに high-fat diet を投与することで肝脂肪化モデルを樹立することができた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamagata H, Ikejima K, Takeda K, Aoyama T, Kon K, Okumura K, Watanabe S. Altered expression and function of hepatic natural killer T cells in obese and diabetic KK-A^y mice. *Hepatol Res* 2013;43(3):276-88.
- 2) Hosoya S, Ikejima K, Takeda K, Arai K, Ishikawa S, Yamagata H, Aoyama T, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Innate immune responses involving natural killer and natural killer T cells promote liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;304(3):G293-9.
- 3) Fukuo Y, Yamashina S, Sonoue H, Arakawa A, Nakadera E, Aoyama T, Uchiyama A, Kon K, Ikejima K, Watanabe S. Abnormality of autophagic function and cathepsin expression in the liver from patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2013 Dec 2. doi: 10.1111/hepr.12282.

2. 学会発表

- 1) Ikejima K, Arai K, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Ursolic acid minimizes cholestatic liver injury in common bile duct-ligated rats. The international liver congress 2013(EASL2013)

2013.4.24-28, Amsterdam, Netherlands.

- 2) Ikejima K, Takashima S, Arai K, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Glycine prevents maturity-onset obesity and metabolic steatohepatitis in diabetic KK-Ay mice through modulation of hepatic innate immunity. *Digestive Disease Week2013 (DDW2013)* 2013.5.18-21 Orlando, Florida USA
- 3) 横川順子、池嶋健一、新井久美子、高嶋志在、今一義、山科俊平、渡辺純夫、メタボリックシンドローム KK-Ay マウスにおける脂肪性肝炎発症に伴う制御性 T 細胞の発現変化と機能異常. 第 49 回日本肝臓学会総会, 2013.6.6-7 東京
- 4) 高嶋志在、池嶋健一、今一義、山科俊平、鈴木聡子、渡辺純夫、グリシンによる肝内自然免疫系制御を介した脂肪性肝炎進展制御. 第 49 回日本肝臓学会総会, 2013.6.6-7 東京

H. 知的所有権の出願・登録状況

特許取得：特になし

実用新案登録：特になし

その他

