

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2017) 第17巻:73.

平成27年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題 23)非アルコール性脂肪性肝炎におけるプロスタグランジンI2の役割解明

桑井 志麻

23) 非アルコール性脂肪性肝炎におけるプロスタグランジン₂の役割解明

Roles of prostaglandin₂ in the development of nonalcoholic steatohepatitis

研究代表者 糸井 志麻

【目的】

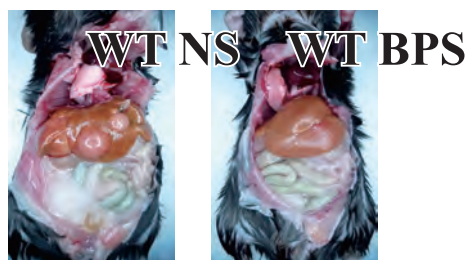
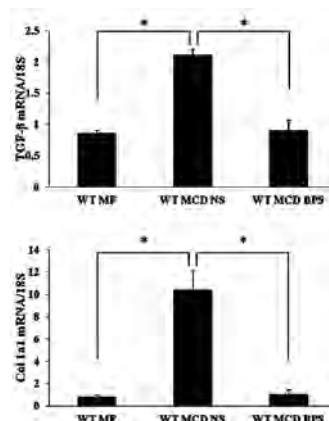
非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の発症・進展におけるプロスタグランジン (PG) の役割は未解明である。我々は、これまで PG の 1 つである PGI₂ が肝臓のクッパー細胞におけるサイトカイン・ケモカイン産生や炎症性細胞の肝への浸潤を抑制して NASH の発症・進展を抑える事を、PGI₂ 受容体 IP 欠損 (IP-KO) マウスや IP 作動薬を用いた実験より明らかにしてきた。本研究は、IP 作動薬を用いて、NASH を背景とする肝線維化・発癌に対する PGI₂ の作用を明らかにし、NASH の病態解明並びに、NASH の新たな治療法を模索する事を目的とする。

【方法】

PGI₂ の線維化に対する作用は、10 週間のメチオニン・コリン欠乏食負荷 (MCDD) モデルを用い、発癌に対する作用は、20 週間のコリン欠乏高脂肪メチオニン減量食 (CDHFD) 負荷モデルを用いた (1)。これらのモデルに対し、それぞれ生理食塩水 (NS) または IP 受容体作動薬であるベラプロスト (BPS) の経口投与を行い、PGI₂ の NASH における肝線維化・発癌に対する作用を検討した。

【結果】

10 週間の MCDD 負荷モデルで BPS 投与を行ったマウスの肝臓では、Transforming growth factor (TGF-β)、collagen type I alpha 1 (Col 1a1) の mRNA 発現の上昇が有意に抑制された (上図)。また、20 週間の CDHFD 負荷モデルで BPS 投与を行ったマウスの肝臓では、NS 投与群の肝腫瘍が 10 匹中 3 匹に発生したのに対し、10 匹中 1 匹も発生しなかった (下図)。



【考察】

PGI₂-IP シグナルの増強により NASH における肝線維化・肝癌発症が抑制され、IP 作動薬の NASH 治療薬としての可能性が示唆された。

【文献】

- 1) Matsumoto M *et al*: An improved mouse model that rapidly develops fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Exp Pathol* 94 : 93-103, 2013.