

## 日本肝臓学会・山梨シングル・トピック・コンフェレンス

平成 14 年 11 月 14～15 日 山梨

### 「K-17.22 には抗肝臓線維化作用があるか？ ラットをモデルとした免疫組織化学的解析による実験的研究」

慢性肝疾患における肝線維化は単なる線維成分の過剰沈着ではなく、肝細胞の基質分子のタイプの変化を意味するものである。抗線維化剤の開発における問題点は、治験での使用時の毒性と治療効果である。本研究の目的は、強力な抗酸化作用のみならず C 型肝炎患者の GPT の血中濃度を顕著に低下させることが報告された新しい天然化合物を肝線維症動物モデルで試験することである。

SD ラット 120 匹を 2 群に分け、A 群は線維症モデル(0.2mg/kg CCL<sub>4</sub>、腹腔内投与、2回/週)、B 群は同様のモデルとし、K-17.22(協通、東京)50mg/kg を添加した食餌を与えた。一方、正常ラットを対照群とした。屠殺後直ちに肝臓を摘出し、一般組織検査、水酸化プロリン測定、活性化クッパー細胞の免疫組織化学的解析ならびに組織障害メタルプロティナーゼ(TIMP-1)および  $\alpha_2$ -プロコラーゲン mRNA のノーザンブロット分析の検体として使用した。血液一般生化学的指標、タイプIVコラーゲン7S およびヒアルロン酸も測定した。血清タイプIVコラーゲン7S レベルは肝線維化により影響を受けなかったが、ヒアルロン酸の濃度はA群において 20 倍以上上昇(p<0.001)した。しかし、こうした現象は、K-17.22 投与により完全に(A群に対し p<0.001)予防することができた。それに対応して、A群において上昇(正常対照群に対し p<0.001)したGOT、GPTおよびビリルビンの血中濃度もB群においては有意(A群に対し p<0.05)に改善された。A群では水酸化プロリン含量は増加(1190±205 対 343±61、対照群に対し p<0.001)したが、K-17.22 を同時投与したB群では有意(A群に対し p<0.05)に低値を示した。A群における肝臓の組織学的検査では、肝細胞における慢性脂肪沈着、門脈領域周辺の線維束の延伸を伴う門脈周囲線維化およびいくつかの門脈間架橋の典型的な像が観察された。B群ではこうした形態学的特徴は明らかに少なかった。K-17.22 は活性化クッパー細胞の数および TIMP-1 と  $\alpha_2$ -プロコラーゲン mRNA の発現とそのデンストメトリック法による測定値を有意(p<0.05)に低下させた。

これらのデータは本研究で用いた新規薬草療法剤 K-17.22 が強力な抗線維化作用を示すことを示唆するものであり、その臨床上的の可能性を確証する為の更なる研究が待たれる。

線維症モデルラットを 2 群用意、一方には CCL<sub>4</sub>・①を、もう一方には CCL<sub>4</sub> と K-17.22 ②、を与えた。肝臓摘出後の検査で、①のヒアルロン酸濃度は 20 倍以上上昇したが、K-17.22 投与で完全に予防できた。①で上昇した GOT、GPT、ビリルビンの血中濃度は②で有意に改善した。