

論文内容の要旨

報告番号		氏名	石田 光志
<p>Sulforaphane ameliorates ethanol plus carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice through the Nrf2-mediated antioxidant response and acetaldehyde metabolism with inhibition of the LPS/TLR4 signaling pathway</p> <p>スルフォラファンはNrf2活性化作用を介し抗酸化ストレス作用、アセトアルデヒド代謝作用およびLPS/TLR4シグナル経路を阻害することで四塩化炭素およびエタノール投与により誘発されるアルコール肝線維症を改善する</p>			

論文内容の要旨

【目的】近年の肝炎ウイルス治療の進歩により非ウイルス性肝硬変の割合が増加することが予測されている。また、本邦における非ウイルス性肝硬変の約半数はアルコール性肝障害が背景にあり、アルコール性肝疾患は今後重要な病態と考えられる。ブロッコリースプラウトであるスルフォラファン(SFN)は Nrf2 活性化剤として知られているが、肝や腎の線維化抑制作用をもつことが明らかとなっている。そこで今回、アルコール肝線維症に対する SFN の効果とその機序を基礎的に検討した。

【方法】In vitro の検討として、SFN 添加によるヒト肝細胞株 HepaRG での抗酸化ストレスマーカー(Ho-1、Nqo1、Gst)の mRNA 発現レベルおよび aldehyde dehydrogenase 2(ALDH2)活性の変化を評価した。また、アセトアルデヒド(AcAld)で刺激したヒト活性化肝星細胞株 LX-2 に SFN を添加し、WST assay による増殖能および線維化マーカー(Acta2、Colla1、Tgfb)および抗酸化ストレスマーカーの mRNA 発現レベルを評価した。次に in vivo の検討として、10 週齢雌性 C57BL/6 を①コントロール群(Normal diet)、②四塩化炭素(CCl4)投与群(Normal diet+CCl4 腹腔内投与)、③CCl4+EtOH 群(EtOH diet+CCl4)、④SFN 群(EtOH diet+CCl4+SFN)の 4 群に分け、8 週後に肝組織、血清を採取した。肝組織で α -SMA 染色、Sirius Red 染色を行い線維化の評価を行った。さらに、肝組織における malondialdehyde(MDA)、AcAld 量、ALDH2 活性、線維化マーカー、抗酸化ストレスマーカー、LPS/TLR4 シグナルマーカー(Lbp、Tlr4、Cd14)、炎症マーカー発現レベルを測定し、酸化ストレス、アセトアルデヒド代謝、炎症の検討を行った。

【結果】In vitro の検討で、SFN 添加によりヒト肝細胞株である HepaRG における抗酸化ストレスマーカーの発現レベルおよび ALDH2 活性は上昇した。また、AcAld 刺激によりヒト肝星細胞株である LX-2 における細胞増殖能および線維化マーカーの発現レベルは上昇したが、SFN を添加することにより抗酸化ストレスマーカーの上昇とともに有意に低下した。In vivo の検討において、CCl4+EtOH 群で認められた肝線維化の進展は、SFN 群では有意に抑制されていた。さらに CCl4+EtOH 群で認められた肝組織内の LPS/TLR4 シグナルマーカー、炎症マーカーの発現、および MDA、AcAld 量の上昇は、SFN 群では抗酸化ストレスマーカー発現および ALDH2 活性上昇とともに有意に抑制されていた。

【結論】SFN は肝臓における抗酸化作用、AcAld 代謝促進、抗炎症効果を示し、さらに、AcAld による活性化肝星細胞の増殖、線維化活性の抑制作用など複数の機序でアルコール性肝線維症進展を抑制する事が示唆され、その作用には Nrf2 活性化作用が寄与していると考えられた。