

|                             |      |
|-----------------------------|------|
| 205 肝線維化自己修復環境模倣材料の抗線維化能の解析 | 根岸 淳 |
|-----------------------------|------|

**【目的】**肝臓の線維化は、肝炎や脂肪肝の終末像であり、進行すると重度の肝硬変や肝臓がんを併発する可能性がある。アルコールや肝炎ウイルスの持続感染、種々の疾患により肝臓が損傷を受けると線維化が生じる。早期の線維化は自己修復するが、頻回損傷による慢性的な線維化は自己修復しない。現在、完成してしまった線維化に対する有用な治療法は確立されておらず、新たなアプローチによる抗線維化治療の開発が望まれている。本研究では、マウスの正常肝臓、早期線維化肝臓、自己修復肝臓（早期線維化後の回復段階の肝臓）と慢性線維化肝臓から脱細胞化肝臓粉末を作製し、線維化の自己修復環境を模倣することで線維化肝臓の線維溶解を助長できるかもしれないと仮説を立て、慢性線維化肝臓に対する線維溶解療法の基盤確立を目指した。また、各脱細胞化肝臓の細胞外マトリックス解析の抗線維化能評価から、抗線維化能を有する細胞外マトリックスの解明を目的とした（下図）。

**【方法】**チオアセトアミド (TAA) 投与により早期線維化、自己修復および慢性線維化肝臓マウスを作製、正常肝臓と各段階の線維化肝臓を脱細胞化処理した。HE 染色とシリウスレッド染色により細胞除去と細胞外マトリックス中のコラーゲン線維沈着を評価した。また、作製した脱細胞化肝臓を粉末化し、SDS-PAGE によるタンパク解析および細胞毒性試験を行った。抗線維化評価として、肝星細胞の活性化試験および慢性肝線維化マウスを用いた脱細胞化肝臓粉末含有ゲル塗布試験を実施した。

**【結果】**TAA 投与期間を検討することにより、線維化進行度の異なる肝臓が得られた。脱細胞化処理により、すべての肝臓から細胞が除去されたことが認められ、また、線維化の進行度によって脱細胞化肝臓中のコラーゲン線維の沈着度合いが異なっていることも明らかになった。脱細胞化正常肝臓と比較し、脱細胞化線維化肝臓の抽出液のタンパク質濃度が高かったが、SDS-PAGE では脱細胞化線維化肝臓に特異的なバンドは認められなかった。脱細胞化肝臓粉末の生理食塩水抽出液に細胞毒性はなく、脱細胞化肝臓粉末添加による肝星細胞の活性化促進は認められなかった。さらに、慢性線維化肝臓マウスへの脱細胞化肝臓粉末含有フィブリンゲル塗布実験において、脱細胞化早期線維化肝臓および脱細胞化自己修復肝臓粉末含有ゲル塗布群のコラーゲン線維軽減が認められた。以上から、生体環境を模倣する脱細胞化肝臓粉末による抗線維化治療の可能性が示唆された。

肝線維化の進行と本研究の自己修復環境模倣材料による抗線維化治療のイメージ

