

Tranilast, an antifibrogenic agent, ameliorates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19113

【総説】

第六回 高安賞優秀賞受賞論文

論文 「Tranilast, an anti-fibrogenic agent, ameliorates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis」

Hepatology.

Vol.48, No.1, Page 109-118

2008年7月掲載

抗アレルギー・線維化治療薬トラニラストは、ラット食餌性非アルコール性脂肪肝を改善する

宇野 将文 (うの まさふみ)

研究の背景

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は近年、生活習慣病の急増と共に、増加の一途をたどっている肝疾患である。NASHは、肝の脂肪化、炎症、線維化と進展し、肝臓の発生母地となりうる。これまでに当教室では、肥満・インスリン抵抗性を合併し、脂肪化から炎症、線維化へと至る進展過程を観察できるNASHモデルラットを確立し、インスリン抵抗性や酸化ストレスが、NASHを増悪させることを見出してきた。さらに、このモデルを用いてインスリン抵抗性改善薬チアゾリジン誘導体やアンジオテンシンII型受容体拮抗薬がNASHの進展抑制に有用であることを見出した。筆者らは、このモデルラットの解析過程で、インスリン抵抗性が肝の脂肪化と炎症を促進し、最終的に肝臓の線維化のマスター因子である Transforming growth factor(TGF)- β を活性化させることでNASH病理を形成することに着目した。

トラニラスト (*N*-(3',4'-dimethoxycinnamoyl)-anthranilic acid) は、大食細胞からの化学伝達物質や肥満細胞からのサイトカインの放出を抑制し、当初気管支喘息、アトピー性皮膚炎やアレルギー性結膜炎の治療のための抗アレルギー剤として開発された。その後、TGF- β の活性化を抑制する作用も報告され、線維化に関連した創傷癒着や強皮症等の皮膚疾患に対して臨床応用されている¹⁾。そこで、NASHの治療標的としてのTGF- β の意義を明らかにするため、トラニラストが、NASHモデルラットの病理に及ぼす効果を検討した。

方法

肥満2型糖尿病モデルOLETFラット、および対照LETOラットに、25週齢から8週間、メチオニン・コリン欠乏食(MCD食)を投与し、インスリン抵抗性が存在するNASHモデル(OLETF-MCD, n=27)と存在しないNASHモデル(LETO-MCD, n=13)を作成した。このモデルにトラニラストを投与しNASH進展におよぼす影響を検討した (OLETF: トラニラスト1.0%, n=3; 1.4%, n=3; 2.0%, n=10. LETO: 2.0%, n=5)。各種血液マーカーの測定、経口糖負荷試験、インスリン負荷試験を行った。肝病理組織像は、脂肪化、炎症、線維化の程度をスコア化し評価した。各種遺伝子

発現量は、肝臓からRNAを抽出し、リアルタイムPCR法で測定した。蛋白質量は、免疫染色 (α -smooth muscle actin(α -SMA), TGF- β , ED1) とウエスタンブロット分析にて評価した。

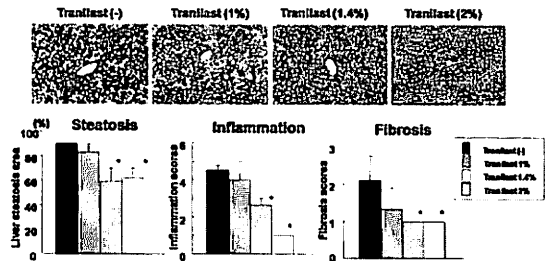


図1. トラニラストは、MCD dietを与えられたOLETFラットの肝病理を用量依存的に改善する。

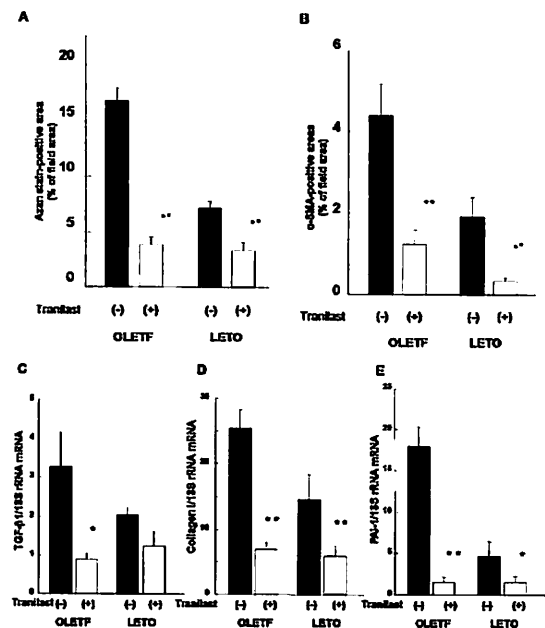


図2. トラニラストは肝線維化の進展を抑制する。

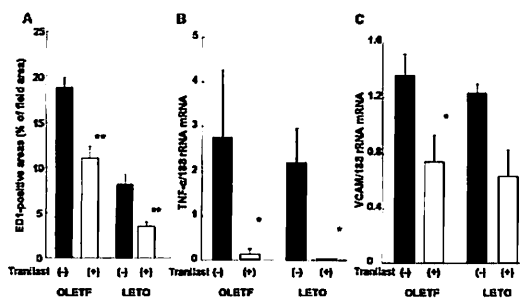


図3. トラニラストは肝組織の炎症を抑制する。

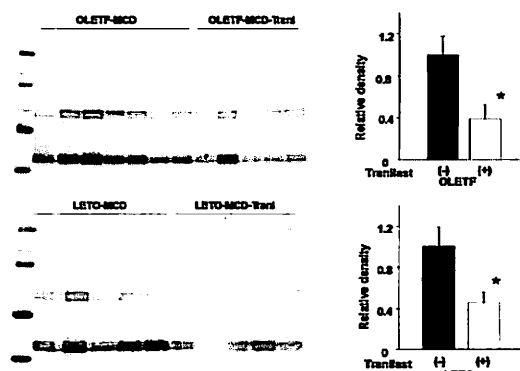


図4. トラニラストは肝組織の酸化ストレスを抑制する。

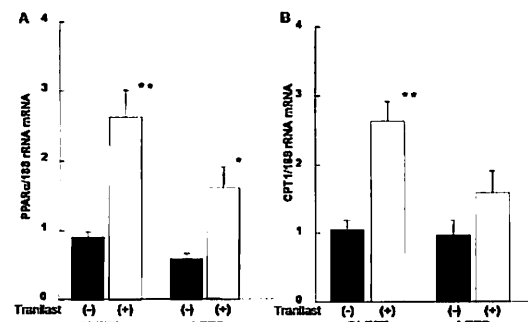


図5. トラニラストは肝の脂肪化の進展を抑制する。

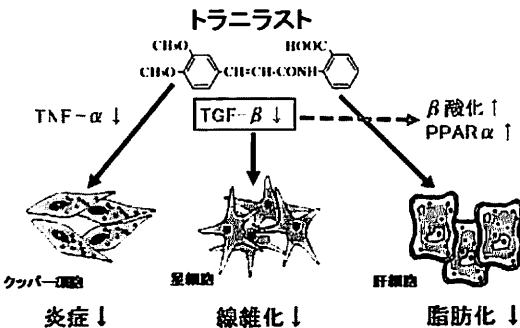


図6

結 果

トラニラストは、用量依存的に OLETF-MCD の肝病理を改善した(図1)。その作用はトラニラスト2%混餌食群においてより顕著であったため、以降は2%混餌食にて検討を行った。トラニラストは、血清 alanine aminotransferase を減少させ、肝委縮を軽減し、MCD食による肝硬変への進行を抑制した。血中グルコースと中性脂肪には、影響を与えなかった。
 ・トラニラストは肝線維化の進展を抑制する

アザン染色および α-SMA 免疫染色では、トラニラストは肝臓の星細胞活性化を減弱し、肝線維化を劇的に予防した(図2A, B)。トラニラストは、線維化において重要な役割をはたす多機能ペプチドである TGF-β と(図2C)、TGF-β の標的分子である α 1(I)procollagen(collagen 1)、plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)の遺伝子発現を抑制した(図2D, E)。

・トラニラストは肝の炎症と酸化ストレスを抑制する
 HE 染色では、トラニラストは肝臓への炎症細胞の浸潤を有意に抑制した(図1)。トラニラストは、肝での活性化したマクロファージの指標である ED1 陽性細胞を減少させ(図3A)、マクロファージ活性化の指標である tumor necrosis factor α (TNF-α) と細胞接着因子 vascular cell adhesion molecule 1(VCAM) の遺伝子発現を抑制した(図3B, C)。また、トラニラストは肝組織で、酸化ストレスマーカーである 4-hydroxy-2-nonenal-modified proteins を減少させた(図4)。

・トラニラストは肝の脂肪化の進展を抑制する
 トラニラストはラット NASH モデルの肝脂肪化を有意に抑制していた(図1)。トラニラストは、脂肪酸 β-酸化に関係する α-palmitoyltransferase-1(CPT-1) と peroxisomal proliferator activated receptor-α (PPAR-α) の遺伝子発現を亢進させた(図5A, B)。これらの作用は、ラットのインスリン抵抗性の有無にかかわらず同様に観察された。この結果は、トラニラストによる脂肪肝改善作用がインスリン抵抗性から独立した経路によって調整されていること、および TGF-β と転写因子 PPAR-α 間のクロストークが存在する可能性を示唆する。

ま と め

今回の研究により、トラニラストが TGF-β の産生抑制を介して NASH における肝線維化を軽減することが明らかとなった。さらに、トラニラストは Kupffer 細胞における TNF-α 産生抑制を介して肝の炎症を抑制し、加えて、PPAR-α 活性化を介して β-酸化を亢進させることで肝の脂肪化を抑制する可能性がある(図6)²⁾。本研究成果は、肝における TGF-β の活性化抑制が、肝線維化を超えた新たな NASH に対する創薬の標的となる可能性を示す。

文 献

- 1) Shigeki S, Murakami T, Yata N, Ikuta Y. Treatment of keloid and hypertrophic scars by iontophoretic transdermal delivery of tranilast. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1997; 31: 151-158.
- 2) Sekiguchi K, Tian Q, Ishiyama M, Burchfield J, Gao F, Mann DL, Barger PM. Inhibition of PPAR-alpha activity in mice with cardiac-restricted expression of tumor necrosis factor: potential role of TGF-beta/Smad3. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007; 292: H1443-H1451.



Profile

2002年3月 金沢大学医学部医学科卒業
 2008年9月 金沢大学大学院医学系研究科
 がん医科学専攻 がん遺伝子治療学
 (現・環境医科学・恒常性制御学)博士課程修了