

論文内容の要旨

報告番号		氏名	竹田 幸祐
Periostin cross-reacts with the renin-angiotensin system during liver fibrosis development (和訳) 肝線維化におけるペリオスチンの役割： レニン・アンジオテンシン系とのクロストーク			

論文内容の要旨

【目的】細胞外マトリックス (ECM) 構成蛋白である periostin は肺、心臓、皮膚などの線維化促進が報告されている。心臓ではアンジオテンシン II (AT-II) が心線維芽細胞に作用し TGF- β /smad シグナルを介して periostin を誘導することにより心臓における線維化を促進すると共に、AT-II type1 受容体遮断薬 (ARB) が線維化を抑制することが報告されている。本研究で申請者は、肝線維化における ARB の線維化抑制作用に periostin が関与する可能性について検討し、さらに periostin とレニン・アンジオテンシン系のクロストークについて活性化肝星細胞 (Ac-HSC) への直接作用を含め検討した。

【方法】ラットにコリン欠乏性アミノ酸 (CDAA) 食を投与して実験的肝線維化モデルを作製し、ARB 投与の影響について、肝線維化の程度を Sirius red 染色にて検討し、 α -SMA を指標とした活性化肝星細胞 (Ac-HSC)、および periostin の発現を免疫組織学的に検討した。さらに、肝内の TGF- β 、procollagen-1 α 、および periostin の mRNA と蛋白発現に及ぼす影響について解析を加えた。*In vitro* ではヒト肝星細胞株 (LX-2) を用いて、AT-II または periostin を添加し、ARB 条件下での細胞増殖に与える影響を WST assay にて検討した。また、AT-II 添加による periostin の mRNA 発現や periostin 添加による TGF- β 1、procollagen-1 α の mRNA 発現を測定し、ARB の効果を検討した。

【成績】ラット肝線維化モデルにおいて、ARB 投与群では CDAA 投与群と比較し、肝線維化および Ac-HSC 数が有意に抑制されていた。さらに、肝内の TGF- β 、procollagen-1 α の mRNA および蛋白発現は肝線維化と平行するように ARB 投与によって有意に抑制された。肝内の periostin は、線維化に沿って発現し、CDAA 投与群で線維化の程度と平行して mRNA 発現、蛋白ともに上昇し、ARB 投与群では有意に抑制された。*In vitro* において Ac-HSC の細胞増殖は、AT-II、periostin 添加によりそれぞれ促進した。AT-II 添加による細胞増殖は ARB 条件下にて抑制されたが、periostin 添加による細胞増殖は ARB 条件下では抑制されなかった。Ac-HSC において、AT-II 添加により促進した periostin の発現は ARB 条件下で抑制される一方で、periostin 添加により促進した TGF- β 、procollagen-1 α の mRNA 発現は ARB 条件下においても抑制されなかった。

【結語】periostin は AT-II により誘導され肝線維化促進作用を呈し、ARB の肝線維化抑制作用に periostin が関与することが明らかとなった。本研究により periostin をターゲットとした新たな肝線維化抑制治療の開発が期待される。