<速 報>

肝線維化過程におけるコラゲナーゼと
TIMP-I の遺伝子発現動態

高原 照美 伊藤 博行 中山 義秀 古井 啓
渡辺 明治* Karim T.A. Malik 岩田 和士**

目的：肝線維化の進展過程では、細胞外基質(ECM)の異常な増加が見られるが、その成因として、ECMの産生系が増加するとともに分解系の減少が考えられている¹⁾。従来、ECMの分解系については酵素活性での検討がなされてきたが、血中のインヒビターの存在により未だ不明な点が多い²⁾。今回、我々は肝線維化過程においてコラゲナーゼと、そのインヒビターであるTIMP-I (tissue inhibitor of metalloproteinase) のmRNAの発現動態を検討した。

方法：Wistar系ラットに四塩化炭素(オリーブ油溶解50%CCl₄, 2ml/kg体重)を投与して急性および慢性障害肝を作成した。急性障害では腹腔内投与後1, 2, 3, 5, 7日目に屠殺し、肝組織を採取した。慢性障害では週2回皮下注を最長14週まで続け、7, 9, 14週目に屠殺した。肝組織よりmRNAを精製しNorthern解析を行った。使用したプローブは、コラゲナーゼ³⁾、TIMP-I⁴⁾、I型コラーゲン(pro α 1(I))、III型コラーゲン(pro α 1(III))で、オートラジオグラフィの結果はデンストメーターで測定し、定量的に評価した。

結果：図に示すとおり、急性障害では、コラゲナーゼは対照肝と同程度に1日目にも1.8Kbに発現を認めるが、2日目以降にはその発現はほぼ消失した。TIMP-Iは0.9Kbにバンドを持つが、対照肝の発現に比し、急性2, 3日目で約5倍とピークに達し、その後漸減した。I型、III型コラーゲンの発現は急性3日目に対照肝の約15倍へと著増し、その後漸減した。一方、慢性障害ではコラゲナーゼは7, 9週では対照と同様に発現が認められたが、肝硬変を示す14週目では約0.3倍に減少した。TIMP-I、I型、III型コラーゲンは7, 9, 14週目とも各々約7倍、8倍、8倍と増加を示した。

考察：実験的肝障害におけるコラゲナーゼ、TIMP-IのmRNAの発現動態を検討した。急性障害肝のECMの増加は、I型、III型コラーゲンの発現が著増し

mRNA Level of Collagenase, TIMP and GAPDH
in CCl₄ Induced Liver Injury

Fig. Gene expression of collagenase(A), TIMP-I(B) and GAPDH(glyceraldehyde three phosphate dehydrogenase)(C) in acute and chronic liver injury of rats induced by CCl₄ intoxication. The expression of collagenase was decreased at the 2nd and 3rd day of acute intoxication as compared to that of the control. It was also decreased at the late stage of chronic intoxication. On the other hand, the expression of TIMP-I was increased at the 2nd and 3rd day of acute intoxication and at all stages of chronic intoxication.

たことから合成系の増加によるとともに、コラゲナーゼ発現の著減とTIMP-I発現の増加より分解系の低下が相まったものと考えられた。慢性障害肝では、線維化の早、中期ではコラゲナーゼの発現は保たれており、TIMP-I、コラーゲンの発現も増加していた。しかし、肝硬変期ではコラゲナーゼの発現だけが減少したことから、肝硬変の完成には分解系の低下が重要と考えられた。

索引用語：コラゲナーゼ、TIMP-I

文献：1) Okazaki I, et al: Nature 252 : 49-50, 1974 2) Kodama S, et al: Matrix 9 : 1-6, 1989 3) Angel P, et al: Mol Biol 7 : 2256-2266, 1987 4) Andrew JP, et al: Nature 318 : 66-68, 1985

*富山医科薬科大学第3内科, **富士薬品工業

<受付日1992年6月25日>