

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	小川 裕之
Lenvatinib prevents liver fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and sinusoidal capillarization in experimental liver fibrosis.			
(和訳) レンバチニブは実験的肝線維症において肝星細胞の活性化と類洞毛細血管化を阻害することにより肝線維化を抑制する。			

### 論文内容の要旨

**【目的】**肝線維化は慢性肝障害により惹起される病理学的な異常であり、その進行には肝星細胞の活性化が深く関係している。肝線維化の進行に伴い血小板由来成長因子受容体(PDGFR)や血管内皮成長因子受容体(VEGFR)などチロシンキナーゼ(TK)の発現が著しく増加し、その下流シグナルである細胞外シグナルキナーゼ(ERK)やフォスファチジルイノシトール-3 キナーゼ(PI3K)/プロテインキナーゼ B(Akt)を活性化することが明らかとなり、TK 阻害剤(TKI)の有用性を期待されている。近年の研究では、TKI は肝星細胞の活性化を阻害することに加え、類洞毛細血管化を抑制することが示唆されている。レンバチニブは VEGFR、PDGFR に加え線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)等を標的とする TKI であり抗線維化効果の可能性がある。今回 in vitro で肝星細胞の増殖能、線維化シグナルの抑制に対する影響、ラット線維化モデルに対するレンバチニブの肝線維化進展・肝内血管新生の効果を検討する。

**【方法】**LX-2 に対してレンバチニブ投与における増殖能、basic FGF/PDGF-BB 刺激による増殖能の変化を評価した。加えて線維化シグナルの ERK1/2 や Akt のリン酸化発現を Western Blotting で評価した。同様にトランスフォーミング成長因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 刺激において smad2/3 のリン酸化抑制効果を評価した。また realtime ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)にて検討を行った。動物実験では、雄性 F344 ラットに四塩化炭素(CCl<sub>4</sub>)をコーン油に溶解し週 2 回腹腔内注射し肝線維化モデルラットを作成し、6 週間レンバチニブ 0.4g/kg/day と 0.8g/kg/day を水中に混和し飲用させた。陰性・陽性コントロール群をそれぞれ作成した。肝組織で肝線維化の程度を比較検討した。また CD31 染色により血管新生の評価を行った。

**【結果】**レンバチニブ投与により LX-2 増殖能は抑制され、ERK1/2 や Akt のリン酸化が抑制された。また TGF- $\beta$  に刺激された smad2/3 のリン酸化はレンバチニブ投与で抑制された。コラーゲンタイプ 1 $\alpha$  1(COL1A1)や抗  $\alpha$  平滑筋 2(ACTA2)、TGFB1 の mRNA 発現が低下した。basicFGF 刺激では線維化マーカーの mRNA 発現は変化を認めなかった。肝線維化ラットにレンバチニブを投与したところ線維化領域が減少した。またレンバチニブ投与群では CD31 陽性血管の減少を認めた。mRNA 発現においてはレンバチニブ投与群において Vegfa、Vegfr1、Vegfr2、Pdgfrb は減少したが Pdgfb や Fgf2、Fgfr は変化を認めなかった。

**【結論】**レンバチニブは類洞毛細血管化を阻害することで肝線維化を抑制する。