

Pirfenidone attenuates acetaminophen-induced liver injury via suppressing c-Jun N-terminal kinase phosphorylation

田代, 茂樹

<https://hdl.handle.net/2324/4784478>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : (c) 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

氏 名： 田代 茂樹

論文名： Pirfenidone attenuates acetaminophen-induced liver injury via suppressing c-Jun N-terminal kinase phosphorylation

(ピルフェニドンはc-Jun N-terminal kinaseのリン酸化を阻害することで、アセトアミノフェン誘発肝障害を抑制する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

アセトアミノフェン (N-acetyl-p-aminophenol; APAP)による肝障害は、欧米では最も頻度の高い急性肝不全の原因である。経口投与可能なピリドン誘導体であるピルフェニドン (Pirfenidone; PFD)は、抗線維化作用、抗炎症作用、抗酸化作用を有し、特発性肺線維症の治療に用いられている。本研究では、アセトアミノフェン誘発肝障害に対するピルフェニドンの効果について検討した。

マウスモデルでは、アセトアミノフェンによる血清ALTの上昇は、ピルフェニドン投与によって抑制された。我々はterminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick-end labeling (TUNEL)染色とpropidium iodide (PI)染色を同時に施行した。アセトアミノフェンは、中心静脈周辺のTUNEL陽性/PI陰性のネクローシスと、その後の出血を伴うTUNEL陰性/PI陽性のネクローシスを誘発し、過凝固状態および低酸素状態に関連する遺伝子発現を亢進させた。ピルフェニドンの投与によりこれらの所見は抑制された。ウエスタンブロッティングによる評価では、ピルフェニドンはc-Jun N-terminal kinase (JNK)のリン酸化を阻害したが、JNKをリン酸化するタンパクの発現には影響を及ぼさなかった。

結論として、TUNELとPIの同時染色は、アセトアミノフェンによるネクローシスを典型的なネクローシスと区別するのに有用であった。本研究では、ピルフェニドンがJNKのリン酸化を直接阻害することにより、TUNEL陽性のネクローシスを抑制し、結果としてアセトアミノフェン誘発肝障害を抑制することを明らかにした。ピルフェニドンはアセトアミノフェン誘発肝障害を予防する新たな選択肢として期待される。