

【目的】 ビタミンAの生理活性代謝物であるレチノイン酸 (RA) は、細胞の増殖と分化に作用することが知られている。今回、生体内の正常な細胞増殖のモデルとして用いられる肝部分切除 (PH) 後の再生肝を用いて、RAのラット再生肝に対する作用を明らかにし、その機構を検討した。

【方法】 Wistar系雄ラットに70%肝部分切除(PH)を行い、PH直後 15 mg/kg のRAを腹腔内投与した。PH後 24 h の肝臓の、チミジル酸合成酵素 (TS) およびチミジンキナーゼ (TK) の活性と、肝重量、DNA量を測定した。DNAの断片化は、電気泳動でのラダー検出法とTUNEL法を用いて調べた。さらに、PH後 0, 15, 30 min., 1, 2, 4, 8, 12, 24 hの各再生肝のc-fos、c-jun の mRNAのレベルを定量した。

【結果】 RA投与により肝重量および再生肝中のDNA律速酵素であるTS, TK活性の上昇がみられず、DNA量も control 群に比べて有意に減少した。即ちRAによって肝再生が阻害されることが判明した。RA投与によってアポトーシスの顕著な特徴であるDNAのラダーが、PH後 4 hからみられ 8 hでピークを示した。TUNEL法においてもDNAの断片化が検出された。これらの結果から、RAはPH後の再生肝にアポトーシスを誘導したことが明らかになった。更にcontrol 群にみられる15、30min.のc-fos、c-junのmRNAレベルの顕著な上昇はRA群では認められなかった。これらのがん原遺伝子の遺伝子産物は、転写因子AP1の構成成分である。即ちRAはc-fos、c-junの発現を阻害することにより転写因子AP1活性を抑制し、AP1に仲介される遺伝子の転写を抑制し、アポトーシスを誘導したものと考えられる。