

亜鉛セレン等複合栄養機能食品による肝線維化抑制効果についての動物モデルでの検討 Zinc selenium compound nutritional performance food prevents ongoing thioacetamide –induced liver fibrosis in rats

河野 透^{①②}、野崎 怜雄^①、田村 彰吾^②、久保田 悟^③、森山 隆典^②

① 旭川医科大学外科学講座・消化器病態外科学分野

② 北海道大学・大学院保健科学研究所 保健科学部門 病態解析学分野

③ 株式会社メディコ・コンスル

【背景】

亜鉛、セレンは体内における重要な金属酵素 (抗酸化酵素、コラゲナーゼなど) の必須元素であり、活性酸素処理にも重要であることから、慢性肝炎において出現する低亜鉛、低セレン血症が肝線維化進行を促進する可能性が指摘されている。われわれは胃炎胃潰瘍の治療薬で亜鉛錯体 Polaprezinc が亜鉛欠乏を改善し、肝線維化を促進する最も重要な因子 TIMP-1 を阻害し、肝臓の線維化を抑制することを報告してきた(Life Sciences 2012.90.122)。臨床例でも後ろ向き試験で亜鉛補充効果、肝線維化抑制効果が報告されているが、セレンも肝線維化を抑制することが動物で報告されている(Biol Trace Elem Res 2010;133(1):83-97)。そこで亜鉛とセレンを主成分して配合した亜鉛/セレン等配合サプリメント(アルフラット)の肝線維化抑制効果を硫酸亜鉛、亜鉛市販サプリメント(亜鉛錯体)、と比較検討した。

【方法】

動物は Wistar 5 週齢雄ラットを用いた。硫酸亜鉛は和光純薬、亜鉛錯体は KAL 社、アルフラットはメディコ・コンスル社の製品を使用。肝硬変ラットモデルは、チオアセタミド (TAA) 300mg/L 含水を摂水 20 週間与えて犠牲死。肉眼的にも肝線維化が始まる投与開始 10 週後から最後の 10 週間、硫酸亜鉛、亜鉛錯体、アルフラットのいずれかを混合餌として与え、線維化の程度を各種線維化関連マーカー (組織、血液) で比較検討した。【結果】アルフラット併用投与群は、肝臓内ヒドロキシプロリン量を TAA 単独群、硫酸亜鉛併用群、亜鉛錯体併用群に比較して有意に減少させた。TIMP-1 については、TAA 単独群、硫酸亜鉛併用群に比較して有意に抑制したが、亜鉛錯体とは有意差がなかった。線溶系蛋白 proMMP-9 について、アルフラット併用群は TAA 併用群、硫酸亜鉛併用群、亜鉛錯体併用群いずれに対しても有意に産生を亢進した。proMMP-2 について、アルフラット併用群はいずれの群と比較しても有意に産生を抑制した。血清セレン値は TAA 単独群では正常値以下であったが、アルフラット併用群では TAA 単独群に対して有意に増加し、正常値に回復。

【考察】

肝硬変ラットモデルにおいて肝線維化がアルフラット投与によって抑制されることが各種線維化マーカーによって明らかとなった。アルフラットによって血清セレン値も維持され、セレンによる強力な抗酸化作用が期待される。さらに発癌に関与する proMMP-2 の抑制は今後の研究課題である。亜鉛とセレンを主成分とした複合栄養機能食品が亜鉛製剤単独より優れた肝機能改善効果を示したことは今後の臨床応用が期待される。