

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	核内受容体 PXR 活性化作用に注目した肝がん治療薬の探索				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	志津 怜太
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	志津 怜太

講演題目
核内受容体 PXR 活性化は肝がん微小環境を構成する肝星細胞の活性化型への形質転換を抑制する
研究の目的、成果及び今後の展望
<p>現在の肝がんの化学療法にはマルチキナーゼ阻害薬が使用されているが、5年再発率は80%と高く、肝がんの治療成績、再発予防効果の向上のために、新たな治療法を確立することが求められている。最近当研究室では、肝がんモデルマウスを用いた解析において、肝に高発現する核内受容体 PXR の活性化が、がん病巣の個数及び大きさを顕著に減少させることを見出し、さらにその機序として、PXR の活性化に伴い肝がん細胞の上皮間葉転換 (EMT) が抑制されることを明らかにした (Arch Toxicol, 2021)。がん細胞の EMT は、がん細胞が浸潤能や転移能を獲得するための重要なステップであり、特に肝がんは肝内転移によって進行するため、EMT は肝がんの進行をコントロールするための治療標的となると考えられる。本研究では、肝がんの進行をコントロール可能な新規化学療法確立への貢献を目指し、PXR 活性化依存的な肝がん進行抑制作用の分子機序を明らかにすることを目的とした。EMT マーカーである <i>VIMENTIN</i> プロモーターを用いたレポーターアッセイにより、ヒト肝がん由来 HepG2 細胞の EMT に対する PXR 活性化の影響を調べた。その結果、PXR 活性化は予想に反してレポーター活性を増加させ、肝がん細胞の EMT を増強させることが示唆された。一方で、ヒト肝星細胞由来 LX-2 細胞の培養上清の処置や LX2 細胞との共培養は HepG2 細胞の EMT を亢進させ、この EMT 亢進作用は、LX2 細胞の PXR 活性化依存的に抑制された。従って、肝星細胞における PXR の活性化が肝細胞の EMT 進行を抑制すると考えられた。肝星細胞は活性型の筋線維芽細胞様に形質転換することで、肝がんの EMT に関わる液性因子を分泌する。そこで、LX2 細胞の形質転換に対する PXR 活性化の影響を調べた。LX2 細胞に形質転換誘導因子である TGF-<math>\beta</math>1 を処置すると、<math>\alpha</math>-SMA や COL1A1 等の星細胞活性化マーカーの mRNA レベルが増加し、これらの増加は PXR 活性化薬の処置によって抑制された。この時、PXR の活性化により形質転換の増強因子である Periostin の mRNA レベルも低下した。肝星細胞の PXR 活性化が Periostin の抑制を介して形質転換を阻害するか否かを明らかにするため、ヒト肝星細胞由来 TWNT-1 細胞に PXR 活性化薬に加えて、Periostin および TGF-<math>\beta</math>1 を共処置した。その結果、PXR により TWNT-1 細胞の形質転換は抑制され、この抑制作用は Periostin および TGF-<math>\beta</math>1 の共処置によりほぼ完全に消失した。Periostin 遺伝子上流-3 kbp を用いたレポーターアッセイにより、PXR は転写因子 NF-<math>\kappa</math>B による転写を抑制することで、Periostin 遺伝子の発現レベルを抑制することが示唆された。以上の結果から、PXR の活性化は、肝星細胞における Periostin の発現を抑制することにより肝星細胞の形質転換を抑制し、液性因子を介した肝がん細胞の EMT を抑制することが示唆された。</p>