

29L-pm16S

PXR の活性化は四塩化炭素 (CCl₄) 誘発性肝障害時における肝細胞増殖を促進する
○阿部 太紀¹, 志津 怜太¹, 三浦 雄貴¹, 吉成 浩一¹(¹東北大院薬)

【目的】異物応答性核内受容体である pregnane X receptor (PXR) 及び constitutive androstane receptor (CAR) は、同じ核内受容体サブファミリー (NR11) に属し、多くの共通した遺伝子の発現調節を行うことから生体内で協調的に作用していると考えられている。しかし、CAR 活性化は齧歯動物において肝化学発がんに関連した肝細胞増殖や肝発がんプロモーション作用を示すのに対して、PXR に関しては直接的な肝細胞増殖作用は報告されていない。最近我々は、PXR の活性化は異物応答性の肝細胞増殖に対して促進的に働くことを明らかにした。本研究では、PXR の肝細胞増殖への影響をさらに明確にするために、四塩化炭素 (CCl₄) 誘発性肝障害に起因した肝再生に対する PXR 活性化の影響を解析した。

【方法】野生型又は PXR 欠損型マウスに 10% CCl₄ (5 mL/kg) を腹腔内投与して肝障害を誘発し、24 時間後にマウス PXR リガンドの pregnenolone 16 α -carbonitrile (PCN) を投与した肝臓を試料とし、定量的逆転写 PCR や免疫組織染色等により肝細胞増殖を評価した。

【結果・考察】CCl₄ 投与により著しい肝細胞増殖が確認された野生型マウスにおいて、静止期 (G0 期) には存在しない Ki-67 陽性細胞の数が PCN 併用投与群で CCl₄ 単独群に比べて有意に増加していた。また、細胞周期の S 期から M 期にかけて上昇する Ccna2 や G2 期から M 期にかけて上昇する Ccnb1 などの mRNA レベルも PCN 併用に伴い有意に上昇した。しかし、PXR 欠損型マウスではこれらの増加は認められなかった。以上の結果から、PXR の活性化は CCl₄ 誘発性肝障害に起因した肝細胞増殖も促進することが強く示唆された。