

30V-am09S

構成的に発現している PXR は CAR 依存的な肝細胞増殖を抑制する

○高橋 未来¹, 志津 怜太¹, 辺野喜 智¹, 児玉 進¹, 山添 康¹, 吉成 浩一¹(¹東北大院薬)

【目的】発がん性は、医薬品をはじめとする化学物質の安全性評価において重要な項目である。齧歯動物における非遺伝毒性化学物質による肝発がんには、核内受容体 CAR および PPAR α が関与することが知られている。最近当研究室では、CAR と同じ核内受容体ファミリーに属し類似した機能を有する PXR のリガンドによる活性化は、単独では肝細胞増殖作用を示さないが、CAR および PPAR α 依存的な肝細胞増殖を増強することを見出した。本研究では、化学物質応答性の肝細胞増殖における PXR の役割をさらに明確にするために、PXR 欠損マウスを用いた解析を行った。

【方法】8 週齢の雌性野生型および PXR 欠損型マウスに、マウス CAR 活性化薬物 TCPOBOP (3 mg/kg) または PPAR α 活性化薬物 Wy-14643 (150 mg/kg) を腹腔内投与し、その 48 時間後に肝細胞増殖の評価を行った。細胞周期関連遺伝子の肝 mRNA レベルは定量的逆転写 PCR 法により、増殖肝細胞数は抗 Ki-67 抗体を用いた免疫組織染色により評価した。

【結果・考察】野生型マウスの肝において、TCPOBOP または Wy-14643 の投与による Ki-67 陽性細胞数および細胞周期関連遺伝子の mRNA レベルの増加が確認された。PXR 欠損型マウスでは、TCPOBOP 投与によるこれらの増加はより顕著であった。一方、Wy-14643 投与によるこれらの増加は野生型および PXR 欠損型マウスで同程度であった。すなわち、CAR 活性化に伴う肝細胞増殖は、PXR 欠損型マウスにおいて増強されることが明らかとなった。以上の結果から、構成的に発現する PXR は、CAR 依存的な肝細胞増殖に対して抑制的に働いている可能性を見出した。