

○吉成 浩一¹

¹静岡県大葉

PXR や CAR、PPAR α などの薬物応答性の核内受容体は、薬物代謝、エネルギー代謝及び脂質ホメオスタシスなどさまざまな肝機能に重要な役割を果たしている。そのため、これら核内受容体の機能障害や異常な活性化は、肝機能障害や肝疾患の原因となりうる。また、CAR や PPAR α の活性化は、齧歯動物では肝がんを引き起こすことが知られている。PXR と CAR は同じ核内受容体サブファミリー (NR1I) に属するが、PXR と肝細胞増殖の関連性についてはよく分かっていない。そこで我々は、PXR と肝細胞増殖や肝がんとの関連について研究を進め、最近ユニークな PXR の作用を見出した。マウスモデルを用いた解析により、PXR の活性化 (リガンド PCN 処置) は、それ自体では肝細胞増殖を引き起こさないが、CAR や PPAR α による肝細胞増殖を増強することが明らかになった。機序解析の結果、この増殖亢進作用は、PXR による細胞周期抑制因子の発現低下に起因していると考えられた。さらに、PXR 活性化は、四塩化炭素誘発肝障害モデルマウスにおいて、障害からの回復時に認められる肝細胞増殖を促進することも明らかになった。以上の結果から、PXR の活性化は、増殖性刺激 (化学物質、傷害、成長因子等) に対する肝細胞の感受性を亢進するのではないかと考えている。本シンポジウムでは、PXR と肝細胞増殖に関する我々の最近の研究成果を紹介するとともに、この PXR を介した肝細胞増殖制御のヒト外挿性について議論したい。