

23O-am06S

細胞性粘菌産生化合物 DIF-1 は GSK3 β のリン酸化を阻害し、マウス肝星細胞の活性化を抑制する。

○古川 翔平^{1,2}, 大岡 央¹, 山口 桃生¹, 齊藤 真也^{1,3}, 菊地 晴久⁴, 大島 吉輝⁴, 石川 智久¹ (¹静岡県大薬, ²京都薬品工業, ³岡山理大獣医, ⁴東北大院薬)

【目的】 肝臓は、肝炎ウイルスや脂肪蓄積等により損傷を受けると、線維化を経て肝硬変、肝がんへ進行するが、肝臓の線維化や肝硬変の有効な治療薬は未だ開発されていない。肝臓の線維化の責任細胞である肝星細胞 (hepatic stellate cell, HSC) は、正常肝では静止型と呼ばれる形態をとっている。一方、肝傷害時には TGF- β などのサイトカインにより活性化型へと形質転換し、肝臓を線維化させる。Differentiation inducing-factor-1 (DIF-1) は細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum* の分化誘導因子として単離されたモルフォゲンで、がん細胞の増殖を抑制することが報告されている。本研究では DIF-1 の HSC 活性化に対する作用とその機序について検討した。

【方法】 ddY マウスの肝臓より、密度勾配遠心法により HSC を単離した。単離 HSC は 10%FBS 含有 DMEM 中で 1 週間初代培養し、活性化型 HSC へと形質転換させた。HSC の活性化は α -SMA を指標とした免疫染色により検討した。各種化合物を単離翌日に処置し、HSC の活性化に対する影響を調べた。

【結果および考察】 DIF-1 (1–100 μ M) は濃度依存的に HSC の活性化を抑制し、その抑制作用は GSK3 β 阻害薬 TWS119 (1 μ M) により解除された。また、DIF-1 (50 μ M) は HSC の活性化により増加した GSK3 β のリン酸化を減少させ、さらに β -catenin の核への移行を抑制した。一方、アデニル酸シクラーゼ阻害薬 SQ22536 (100 μ M) およびグアニル酸シクラーゼ阻害薬 ODQ (3 μ M) は、DIF-1 (50 μ M) による HSC 活性化抑制作用に影響を与えなかった。以上の結果より、DIF-1 は GSK3 β の活性化を介して β -catenin の核移行を抑制することにより、HSC の活性化を抑制することが示唆された。