

## 新規の肝硬変発症マウスを用いたストレス応答性 NF- $\kappa$ B 活性化経路 による核内受容体の活性制御機構の解明

土谷 佳弘 准教授 (TSUCHIYA, YOSHIHIRO 人間生活学部管理栄養学科)

放置すれば死に至る重篤な病・肝硬変。  
有効な薬物治療法の開発は、長く困難とされてきました。

土谷研究室では、ストレスに反応性に活性化された NF- $\kappa$ B (タンパク質複合体の一種である転写因子) による核内受容体 HNF4 $\alpha$  (肝細胞への分化に必須な転写因子) の活性抑制の分子機構の解析に焦点をあて、最終的に Cyp (シクロム p450。薬剤代謝の中心的な役割を担う酵素) の発現低下の分子機構を明らかにすることを目的とした研究に取り組んでいます。肝硬変を発症している患者に Cyp の発現を増加させる新規の薬剤を併用することで、これまで制限されていたさまざまな薬剤による治療が可能となり、肝炎・肝線維化そして肝がんの治療薬の開発の促進に繋がることを期待しています。

肝硬変は肝炎ウイルス感染、アルコールの過剰摂取、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) などによる慢性炎症により引き起こされる予後不良な病態です。しかしながら、アルブミン (血液の浸透圧を維持する血漿タンパク質) 投与や利尿剤などの

対処療法以外に肝硬変の薬物治療法は開発されておらず、社会的課題となっております。

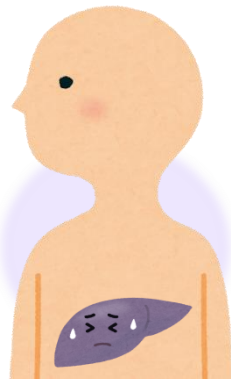
肝硬変に対する治療法開発を困難にしている背景には、アセトアミノフェンや NSAIDs などの抗炎症薬の投与が、肝炎をさらに増悪化させてしまうことが大きな要因として挙げられます。肝硬変を誘発している肝細胞では、

Cyp タンパク質群の活性が低下しているため、薬剤が正常に代謝されず長期的に体内に蓄積され、肝毒性やさまざまな副作用を示すこととなります。Cyp の遺伝子発現制御は上流の転写因子である HNF4 $\alpha$  などの核内受容体が関与していますが、肝硬変を発症した肝細胞における核内受容体の活性制御の分子機構は明らかになっていません。

土谷研究室では、こうした課題を解決することにより、肝炎・肝線維化、肝がんの治療薬の開発を促進したいとの思いから、従来のマウスよりヒトの

病態に近い肝硬変マウスを用いて、HNF4 $\alpha$  (核に移行して活性化される転写因子) の活性制御と Cyp の発現変化の分子機構の解明に向けた研究に取り組んで来ました。ストレス経路により活性化された NF- $\kappa$ B による核内受容体の制御機構を明らかにすることで、Cyp の発現低下に関与する鍵因子を同定し、その因子の作用を抑制する阻害剤開発に繋がる分子基盤を確立したいと考えています。

本研究の目的を一日も早く達成して、肝炎・肝線維化・肝がんの治療薬の開発を促進することにより、これらの病気に苦しむ患者と家族を一人でも多く救いたい、と願っています。



薬剤代謝の役割を担う酵素の分子機構を解明し、肝臓の病気の治療に用いる  
薬剤の種類を増やすことにより、有効な治療薬の開発を促進したい。