

# マウス肝線維化における Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの関与

研究分担者 大澤 陽介 東京都立駒込病院 肝臓内科

## 研究要旨

肝線維化における Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの役割を Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル阻害剤 PRI-724 を用いて検討した。四塩化炭素および胆管結紮誘導肝線維化モデルにおいて、PRI-724 は肝線維化を抑制することが示唆され、その機序のひとつとして肝星細胞の活性化の抑制が関与することが示唆された。

## A. 研究目的

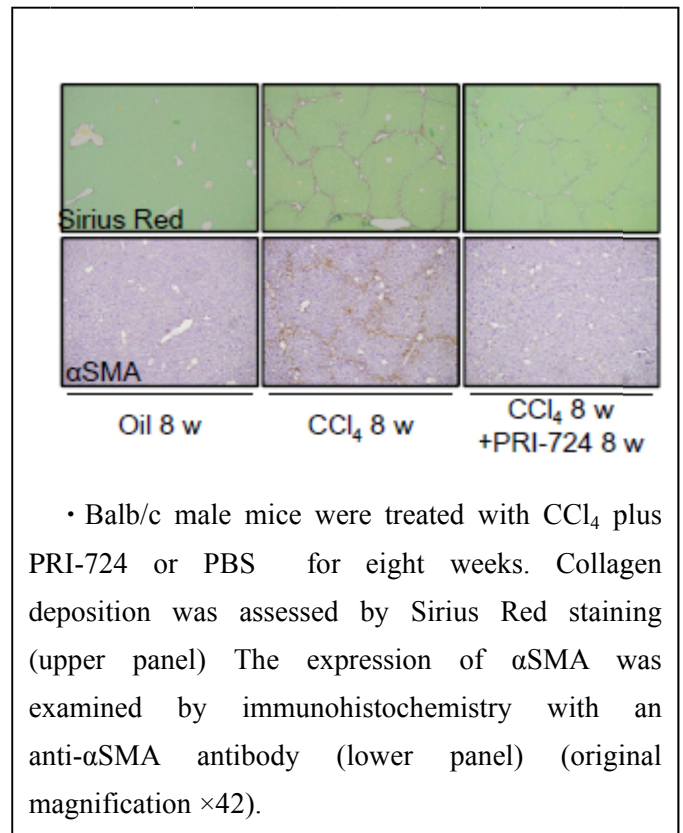
種々の疾患において、線維化や組織修復異常に Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの関与が報告されている。そこで、肝硬変における Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの関与を解析するために、動物実験モデルを用いて肝臓線維化における Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル活性化とその阻害剤の影響を検討した。

## B. 研究方法

マウスに四塩化炭素投与あるいは胆管結紮を施すことにより肝線維化を誘導した。Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの活性化を S100A4 の発現を比較することにより検討した。また、Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル阻害剤を用いて線維化に対する影響を検討した。Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル阻害剤として、PRI-724 を使用した。PRI-724 は生体内で活性分子種の C-82 に変換され、cAMP 応答エレメント結合蛋白 (CREB) 結合蛋白 (CBP) と  $\beta$ -カテニンとの相互作用を阻害することにより Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルを阻害する低分子化合物である。次に、PRI-724 の抗線維化作用の機序を検討するため、マウス肝臓より星細胞を分離し、その活性化における PRI-724 活性化体 C-82 の影響を検討した。

## C. 研究結果

S100A4 の発現は線維化を誘導した肝臓において発現が上昇し、PRI-724 の投与により発現上昇が抑制された。PRI-724 の投与により、シリウスレッド染色およびヒドロキシプロリン量、 $\alpha$ -SMA 発現の上昇は抑制された(下図)。



初代培養星細胞をプラスチックディッシュ上で培養すると活性化による形態の変化が認められるが、C-82 の培養上清への添加

により抑制された。さらに、collagen 1(I),  
-SMA, TIMP-1 mRNA 発現の上昇も抑制され  
た。

#### D. 考察

肝線維化に伴って Wnt/  $\beta$ -catenin シグナル  
が活性化することが示唆された。また、阻害  
剤により肝線維化が抑制されたことより、こ  
のシグナルの活性化が肝線維化に關与して  
おり、その機序のひとつとして肝星細胞の活  
性化の抑制が關与することが示唆された。

#### E. 結論

Wnt/  $\beta$ -catenin シグナルは肝線維化に關与  
する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Hoshi M, Osawa Y, Ito H, Ohtaki H, Ando T,  
Takamatsu M, Hara A, Saito K, Seishima M.  
Blockade of Indoleamine 2,3-Dioxygenase  
Reduces Mortality from Peritonitis and Sepsis in  
Mice by Regulating Functions of CD11b+  
Peritoneal Cells. Infect Immun. 82, 4487-4495,  
2014.

##### 2. 学会発表

1) 大澤陽介 森脇久隆:胆管結紮誘導性慢性肝障  
害モデルにおける Kupffer 細胞と TNF- $\alpha$  の役割.  
第 50 回日本肝臓学会総会 東京 2014

2) 大澤陽介 森脇久隆:シンポジウム 2「消化管癌  
の分子病態学に関する進歩」大腸癌細胞由来転移  
性肝腫瘍の増殖における酸性スフィンゴミエリナー  
ゼの役割. 第 100 回日本消化器病学会総会, 東京,  
2014.

3)大澤陽介 木村公則: 大腸癌細胞由来転移性肝  
腫瘍の増殖における酸性スフィンゴミエリナーゼの  
役割. 第 25 回「The Meeting of Liver and  
Immunology」京都 2014

4)大澤陽介 木村公則: 大腸癌細胞由来転移性肝  
腫瘍の増殖における酸性スフィンゴミエリナーゼの  
役割. 広島シンポジウム 広島 2014

5) 大澤陽介 今村潤 木村公則:胆管結紮誘導性  
慢性肝障害モデルにおける Kupffer 細胞と TNF-  
の役割 第 28 回肝類洞壁細胞研究会学術集会 岡  
山 2014

#### H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

