

論文内容要旨

肝細胞増殖過程における薬物代謝酵素の発現
および関連する内在性物質の変動

主指導教員：古武 弥一郎教授
(医歯薬保健学研究科 生体機能分子動態学)

副指導教員：小澤 孝一郎教授
(医歯薬保健学研究科 治療薬効学)

副指導教員：細井 徹准教授
(医歯薬保健学研究科 治療薬効学)

藤野 智恵里

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【序論】

肝臓は再生能力を持つことから、肝がん患者などにおいて病変部位排除のために肝切除や肝移植が行われることがある。この再生過程の特徴の一つとして、肝細胞の増殖が挙げられる。肝切除直後は肝機能が低下している状態であることから、この期間中の薬物治療を考える上で薬物代謝の変動に注意する必要があるが、薬物代謝酵素の発現変動やそのメカニズムについて未だ十分に明らかとなっていない。一方、肝移植を受けた患者で移植前と比較し、免疫抑制剤タクロリムスの小腸での代謝の寄与が大きくなることを示唆した報告があり (Muraki et al., *Ann Transplant*, 2011)、肝再生過程において、肝臓だけでなく小腸の薬物代謝酵素発現が変動する可能性も考慮する必要があると考えた。そこで本研究では、2/3 肝切除モデルマウスを用いて、肝切除後の肝再生過程における肝臓と小腸のシトクロム P450 (CYP) の発現変動を調べることで、肝切除や肝移植後の薬物代謝の変動を明らかにすることを目的とした。また、食餌などにより内在性物質が変動することで肝再生や CYP 発現に影響を与える可能性を考え、通常の餌に加え精製餌を与えた肝切除マウスにおいても同様に検討を行った。

【結果および考察】

1. 肝切除モデルマウスにおける肝再生の評価

7 週齢 C57BL/6J 雄マウスを用い、肝臓の中間葉と左葉を切除することにより 2/3 肝切除モデルマウスを作成した。肝切除 1 週間前より通常餌 (MF: オリエンタル酵母) または精製餌 (AIN-93G: 日本クレア) を与えた。2/3 肝切除後、両方の食餌群において肝重量の増加と細胞増殖の指標である CyclinD1 の mRNA 発現増加が観察された。しかし、精製餌群ではそれらの増加が通常餌群より遅くにみられたことから、肝再生が遅延したことが明らかになった。

2. 肝切除後における肝臓と小腸の CYP 発現変動

上記のような肝再生過程における肝臓と小腸に発現する 7 種類の CYP 分子種 (Cyp2b10、Cyp2c29、Cyp2c55、Cyp2d22、Cyp2d26、Cyp3a11、Cyp3a13) の mRNA 発現変動をリアルタイム PCR にて測定した。肝臓では、Cyp2b10 と Cyp2c29 の発現が精製餌群のみで切除後 1 日目に上昇した。また、Cyp2c55 の発現は食餌に関係なく肝切除後 3 日目で大きく上昇した。Cyp3a11 の発現は精製餌群のみで肝切除後 3 日目に発現が上昇した。小腸では、Cyp2d22 と Cyp3a13 の発現が食事に関係なく肝切除後 1 日目で上昇した。それに加え精製餌群では、Cyp2b10、Cyp2c29、Cyp2c55 および Cyp3a11 の発現が肝切除後 1 日目で大きく上昇した。以上より、肝臓の 2/3 が切除され肝臓全体の CYP が大きく減少したことを受け、肝臓と小腸の CYP 発現が代償的に上昇した可能性が考えられた。

3. 胆汁酸による肝再生速度と CYP 発現への影響

これまでの結果から、食餌の違いにより肝再生や CYP 発現の変動に違いが生じることが明らかとなった。この要因の一つとして、腸肝循環の動態を示す胆汁酸に着目し、両食餌群における血漿中胆汁酸濃度を LC-MS/MS により測定したところ、肝切除前の胆汁酸濃度が精製餌群において通常餌群の 1/3 程度であった。そこで、胆汁酸の一種であるコール酸を肝切除 1 時間前とその後 3 日間 200 mg/kg 反復経口投与し、胆汁酸濃度を増加させたところ、CyclinD1 と Cyp3a11

の mRNA 発現が肝切除後 1 日目から上昇する傾向がみられた。以上より、精製餌群における肝再生の遅延や CYP 発現の変動のメカニズムとして胆汁酸が一部関与している可能性が示唆された。

4. ヒト肝細胞キメラマウスのヒト肝細胞置換率と血液中胆汁酸濃度との関係性

これまでの結果のヒトにおける可能性を精査する目的で、肝障害と免疫不全の性質を併せ持つキメラマウスにヒトの肝細胞を移植したヒト肝細胞キメラマウスを用いて血清中胆汁酸濃度を測定した。その結果、置換率が高くなると胆汁酸濃度も上昇することが明らかとなった。以上より、ヒトにおいても胆汁酸と肝細胞増殖との関係性が示唆された。

【総括】

本研究より、肝切除後の肝再生過程において CYP 発現の変動が肝臓だけでなく小腸においてもみられ、臓器間連動が生じた可能性が考えられた。肝切除や肝移植を受けた肝がん患者では、抗がん剤、抗生物質、免疫抑制薬や鎮痛薬などの静注や経口による薬物投与が行われる場合があるため、肝臓だけでなく小腸の薬物代謝にも注意する必要があると考えられる。また、食餌の違いによって胆汁酸などの内在性物質が変動し、肝再生や薬物代謝に影響を与える可能性が示唆されたため、肝切除や肝移植患者において、手術療法と薬物療法をより効果的に行うためには、食事や他の要因による内在性物質の変動にも注意する必要がある。