

| | |
|------|-------------------|
| 研究区分 | 教員特別研究推進 独創・先進的研究 |
|------|-------------------|

| | | | | | |
|-------|--|-------|--------|----|-------|
| 研究テーマ | 化合物データベースを用いた構造活性相関研究に基づく肝線維化治療標的分子の探索 | | | | |
| 研究組織 | 代表者 | 所属・職名 | 薬学部・助教 | 氏名 | 山口 桃生 |
| | 研究分担者 | 所属・職名 | 薬学部・教授 | 氏名 | 石川 智久 |
| | | 所属・職名 | 薬学部・教授 | 氏名 | 濱島 義隆 |
| | | 所属・職名 | 薬学部・助教 | 氏名 | 山下 賢二 |
| | 発表者 | 所属・職名 | 薬学部・助教 | 氏名 | 山口 桃生 |

| | |
|-----------------|--|
| 講演題目 | 化合物データベースを用いた構造活性相関研究に基づく肝線維化治療標的候補分子の探索 |
| 研究の目的、成果及び今後の展望 | <p>近年急増している非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の発症および予後不良には肝線維化が深く関与するが、その有効な予防・治療法は存在しない。肝臓のディッセ腔に位置する肝星細胞（hepatic stellate cell: HSC）は、肝傷害時に活性化され、コラーゲンを産生・分泌する筋線維芽様細胞の活性化型 HSC へと形質転換する。そのため、HSC の活性化抑制は肝線維化の予防につながると考えられている。一方、現状では進行した肝線維化の治療は不可能だが、静止型 HSC がコラーゲンなどの細胞外基質を分解する matrix metalloproteinase を分泌することから、活性化型 HSC を静止型へと脱活性化できれば、肝線維化も治療可能であると期待されている。我々は最近、細胞性粘菌の分化誘導因子 differentiation-inducing factor-1 (DIF-1) が、Wnt/β-catenin 経路の抑制を介し HSC の活性化を抑制する (<i>Biochem Biophys Res Commun</i>, 2019) 一方で、Wnt/β-catenin 経路とは異なる経路を介して活性化型 HSC を静止型 HSC 様にも脱活性化させるという大変興味深い結果を得た。そこで本研究では、DIF-1 による HSC 脱活性化機構を解明し、肝線維化治療標的候補分子を同定することにより、肝線維化治療薬開発の基盤となる知見の提案を目指した。また、肝線維化モデルマウスに対する DIF-1 の効果も検証した。</p> <p>DIF-1 のベンゼン環側鎖を置換した複数の DIF-1 構造類似体を作製し、その HSC 脱活性化能を評価することによって、HSC 脱活性化作用を示す化合物上の特徴をほぼ特定できた。さらに、化合物データベース ChEMBL を利用して DIF-1 と構造類似度の高い低分子化合物を探索しその化合物の情報から、DIF-1 の標的候補分子をいくつか推定した。</p> <p>一方、チオアセトアミド誘発肝線維化モデルマウスに、DIF-1 を 3 週間経口投与すると、肝臓における活性化型 HSC マーカー (<i>Acta2</i>, <i>Col1a1</i>, <i>Pdgfrb</i>) の発現低下および静止型 HSC マーカー (<i>Lrat</i>) の発現上昇が誘発された。さらに、シリウスレッド染色の結果、肝臓のコラーゲン線維が減少し、DIF-1 の投与により肝線維化が回復する可能性が示された。</p> <p>今後は、見出された DIF-1 の標的候補分子に着目し HSC 脱活性化機構を解明することで、肝線維化治療標的分子を同定することを目指す。</p> |