

胆汁酸は、肝細胞で産生され胆汁中に排泄されるが、肝細胞が障害を受けると血管側にも排泄される。肝障害時に肝類洞の胆汁酸レベルが上昇し、肝星細胞など類洞壁を構成する細胞は胆汁酸の影響を受けると推定されるが、肝硬変・肝がんへの寄与は不明である。胆汁酸受容体 Farnesoid X receptor (*FXR*) は、細胞内の胆汁酸レベルが上昇すると活性化し、転写因子として機能する。本研究では、*FXR* の機能を念頭に置き、胆汁酸曝露による肝星細胞の遺伝子変化を解析した。ヒト初代培養系肝星細胞 (HHStcC) に、主要な胆汁酸、コール酸 (CA) およびケノデオキシコール酸 (CDCA)、デオキシコール酸 (DCA)、リトコール酸 (LCA)、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) を 100 μ M で添加し、その後の形態変化および遺伝子発現変化を定量的 PCR にて解析した。HHStcC は、LCA 添加でスフェロイド様の形態変化を示し、Alpha-Smooth muscle actin (*aSMA*) の発現減弱ならびに Peroxisome proliferator-activated receptor γ (*PPAR γ*) の発現増強が濃度依存的に認められたが、CA ならびに CDCA、DCA、UDCA 添加では、必ずしも LCA 添加で観察された変化を示さなかった。また、繰り返し継代して樹立した老化肝星細胞 (P-HSC) および 20 Gy の X 線を照射して樹立した老化肝星細胞 (X-HSC) の遺伝子発現変化と比較すると、HHStcC は、LCA 添加で、P-HSC や X-HSC で観察された老化関連分泌タンパク Interleukin 8 (*IL-8*) および Chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (*CXCL1*) mRNA レベルの著しい上昇が認められた。さらに、*FXR* 活性化剤 GW4064 を最大濃度 3 μ M まで添加し遺伝子発現変化を観察すると、GW4064 添加で、*aSMA* の発現減弱ならびに *PPAR γ* の発現増強に加え、*IL-8* および *CXCL1* の発現亢進が濃度依存的に認められた。胆汁酸、特に LCA は、肝星細胞の遺伝子発現を活性化抑制へ向かわせるのに加えて、細胞老化様に変化させることが示唆された。現在、これらの分子機序ならびに肝硬変・肝がんへの寄与を *FXR* 依存性および非依存性の両視点から解析している。

LCA 曝露による細胞形態変化と遺伝子発現変化

