

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

研 究 テーマ	PRMT5 を標的とした肝線維化治療薬開発の可能性の検証				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
	研究協力者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 桃生
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 桃生

講演題目
肝星細胞 PRMT5 の制御による肝線維化抑制効果
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】近年、患者数が激増している代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）の発症及び予後不良には、肝線維化が深く関与する。しかし、肝線維化の有効な治療は未だ存在しない。肝非実質細胞である肝星細胞（HSC）は線維化の責任細胞であり、肝線維化治療の標的細胞として注目されている。HSC は生理的条件下では、静止型として樹状細胞様の形態をとるが、肝傷害時、TGF-β1 などのサイトカインにより平滑筋型 α-アクチン（α-SMA）が発現する筋線維芽細胞様の活性型へと形質転換する。活性型 HSC は、I 型コラーゲン α1（COL1A1）などの細胞外マトリクスを産生し、線維化を促進する。本研究では、最近、他臓器で線維化との関連が報告されたアルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 の HSC 活性化及び肝線維化への関与について検討し、肝線維化治療標的としての可能性を検証した。 【成果】ヒト HSC 株 LX-2 細胞において、TGF-β1 処置により HSC 活性化マーカー（COL1A1、α-SMA）の発現増加を確認した。PRMT5 阻害薬である EPZ015666（EPZ）もしくは JNJ-64619178（JNJ）の共処置により、これら HSC 活性化マーカーの発現増加が有意に抑制された。また、siRNA による PRMT5 の発現抑制により、同様に TGF-β1 による COL1A1 および α-SMA の発現増加は抑制された。一方、thioacetamide 投与により作製した肝線維化モデルマウスに EPZ もしくは JNJ を腹腔内投与すると、肝線維化が軽減した。次に、HSC における PRMT5 阻害薬の作用機序について検討した。LX-2 細胞において、JNJ は TGF-β1 による SMAD2/3 のリン酸化には影響しなかった。一方、DNA 上の SMAD 結合領域（SBE）の下流にルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだレポータープラスミドを用いたレポーターアッセイでは、TGF-β1 によって増加した SMAD 転写活性を JNJ は有意に抑制した。また、免疫沈降実験により、TGF-β1 処置下において、PRMT5 は SMAD3 と結合することが示された。さらに、JNJ により、TGF-β1 処置で増加した SMAD2/3 の核局在が有意に減少した。以上の結果から、PRMT5 は SMAD3 と結合し、SMAD の核移行及び転写活性を増強させ、HSC の活性化及び肝線維化を正に制御することが示唆された。 【今後の展望】本研究により、PRMT5 が肝線維化治療標的となりうる可能性が見出された。今後は、肝線維化ステージや原因の異なる肝線維化モデル動物における PRMT5 阻害による抗線維化効果を検証することにより、肝線維化治療薬開発に向けた基盤的知見を積み重ねていく。