

# 肝臓AhRによるコレステロール排泄制御機構の解明およびそのコレステロール胆石治療薬 開発への応用

和田 平

(日本大学薬学部)

## 【目的】

胆道がんの最大の危険因子である胆石症の70%をコレステロール胆石症が占めている。コレステロール胆石の形成は段階的に進み、様々な因子によって制御されているが、申請者らはダイオキシン受容体として知られている Aryl hydrocarbon Receptor (AhR)がコレステロール胆石形成の促進因子である可能性を見出した。そこで本研究では、胆石誘導食を負荷した肝臓特異的 AhR 欠損マウスの解析を通じて、肝臓 AhR に依存したコレステロール胆石形成メカニズムについて検討した。

## 【方法】

肝臓特異的AhR欠損(LKO)マウスは、AhR<sup>fl<sub>ox</sub>/fl<sub>ox</sub></sup>マウス(Control)を肝臓特異的Creリコンビナーゼ発現マウスと交配させることで作製した。コレステロール胆石形成への関与を明らかにする目的で、16週齢のLKOおよびControlマウスに胆石誘導食(コレステロール1.25%、コール酸0.5%、飽和脂肪15%含有)を6週間負荷して解析を行った。

## 【結果および考察】

胆石誘導食を負荷した LKO マウスの胆嚢内のコレステロール胆石形成率(16%)は、Control マウス(60%)に比較して有意に低いものであった。そこで、胆汁成分(コレステロール、胆汁酸、リン脂質)濃度について測定したところ、胆石誘導食を負荷した LKO マウスの総胆汁酸濃度の増加が認められた。一方、胆汁コレステロール及びリン脂質濃度において両群間に違いは認められなかった。また、胆石誘導食を負荷した LKO マウスのコレステロール飽和度(CSI)は、Control マウスのそれに比較して有意に低いものであった。LKO マウスの総胆汁酸濃度の増加に伴い、1日あたりの胆汁酸排泄量の増加が見られた。さらに、LKO マウスの血液および肝臓脂質含量を測定したところ、LKO マウスの肝臓総胆汁酸含量の低下および血中総胆汁酸濃度の増加が認められた。これらのことから、肝臓 AhR の欠損は胆汁酸の恒常性に維持に関与していることが示唆された。

## 【総括】

肝臓 AhR は、胆汁酸の排泄制御を通じてコレステロール排泄制御機構を調節していること

が明らかとなった。

**【発表】**

和田平、齋藤賢宏、榛葉繁紀 肝臓 AhR によるコレステロール排泄制御機構 日本薬学会  
第139年会 (ポスター、口頭発表)

**【謝辞】**

本研究の一部は、平成29年度日本大学薬学部研究推進助成金の支援により行われた。