



## Arg-Gly-Asp-binding integrins activate hepatic stellate cells via the hippo signaling pathway

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-03-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 木次, 健介 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/0002000129">http://hdl.handle.net/10271/0002000129</a>

## 論文審査の結果の要旨

慢性肝疾患において、線維化が進行し肝硬変に至ると肝不全や肝細胞がんが併発し致命的な経過を辿るリスクが高いものの、慢性肝疾患に対する線維化治療は確立されていない。肝星細胞の活性化は肝線維化において必須であり、細胞外マトリックス受容体であるインテグリンは、肝星細胞の増殖や分化に関与していることから、肝線維化の進展に重要な役割を果たしていると考えられている。申請者グループはこれまでに非アルコール性脂肪肝炎モデルマウスを用いて、肝星細胞で発現している Arg-Gly-Asp (RGD) 配列結合インテグリンに対する阻害剤 CWHM12 が肝線維化改善効果を有することを報告しているが、その分子機構については不明であった。

本研究では、2種類の不死化ヒト肝星細胞株を用いて CWHM12 による肝線維化阻害の作用機序を解析し、肝星細胞の増殖抑制とアポトーシス誘導、線維化マーカー発現の阻害効果を示した。アポトーシス制御に関与する Hippo 経路への CWHM12 の影響を解析し、Hippo 経路の主要エフェクターである Yes-associated protein (YAP) のリン酸化と細胞質移行の亢進と YAP 標的遺伝子の発現低下を見出した。また、インテグリン  $\alpha v$  サブユニット遺伝子のノックダウンにおいても CWHM12 処理の場合と同様に Hippo 経路の活性化亢進が認められた。さらに、focal adhesion kinase (FAK) の阻害剤や活性化剤を組み合わせた解析から、CWHM12 による Hippo 経路の活性化には FAK のリン酸化抑制を介した PI3K/AKT シグナルの抑制が関与する可能性を示した。

RGD 結合インテグリンが Hippo 経路を介して肝星細胞の活性化に関与することを初めて示した知見は関連研究領域の進展に寄与するだけでなく、肝線維化に対する治療法開発への展開も期待できる。以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 鈴木 哲朗

副査 五島 聡

副査 馬場 聡