



去る 2011 年 7 月 14 日 (木)、CMSI-GCOE セミナーが学内・外の参加者を多数集めて開催されました。本セミナーは 2008 年 7 月より実施されているグローバル COE プログラム「学融合に基づく医療システムイノベーション(CMSI)」(拠点リーダー：片岡一則教授)の一環として企画、開催されています。

今回、University of Southern California より Neil Kaplowitz 先生にお招きし、アセトアミノフェン惹起性の肝障害におけるミトコンドリア障害の関与についてご講演をいただきました。Kaplowitz 先生のグループでは長年、アルコール性・薬剤誘起性などの肝障害の発症機序に関わる分子実体の解明に取り組んでこられ、とりわけ小胞体ストレスやミトコンドリア障害と、肝障害との関連性に焦点を当てた研究領域において、数多くの突出した成果を挙げられてこられました。先生は、ミトコンドリアの膜に存在し、活性化 JNK と結合する Sab という分子をロックダウンすることで、GaLN/TNF- $\alpha$  投与によるマウスへの肝障害の惹起が抑制されることを見出されました。このことから、JNK カスケードが関与する肝細胞のアポトーシスと、それによってもたらされる肝障害において、この Sab という分子が重要な役割を果たしていることが示唆されました。また、電子伝達系における複合体 I の阻害活性を有する rotenone を HepG2 細胞やマウスの肝細胞へ負荷することにより、PPAR- $\gamma$  のコアクチベーターである PGC-1 $\alpha$  の発現誘導を介して、ミトコンドリアストレスに関わるシャペロン分子の生合成が誘起されるという応答が明らかになっておりますが、その過程において CRTC3 というミトコンドリアに局在する分子が制御因子として直接的に関わっていることを証明されました。

ミトコンドリアストレスと肝障害の発症に関与する分子機構を明らかにすることは、将来的に関連分子を薬効標的とする治療薬の開発につながる点で、非常に重要な研究課題であると考えます。薬学系研究科としては、臨床を指向した基礎研究を遂行していくという使命を背負っている以上、薬剤誘起性肝障害のような臨床現場で問題となっている副作用や疾患をターゲットとした研究を、より推進していく必要があるのだということを再認識するための良い契機となりました。日本滞在中、ご多忙の中講演のためにお越しいただいた Neil Kaplowitz 先生にこの場をお借りして御礼申し上げたいと思います。

