

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08418

研究課題名(和文)核内受容体PXRによる肝細胞増殖制御：機序及びヒト影響の解明

研究課題名(英文) Nuclear receptor PXR-mediated hepatocyte proliferation: understanding of its mechanism and human relevance

研究代表者

吉成 浩一 (Yoshinari, Kouichi)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：60343399

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、核内受容体PXRの活性化が肝発がん過程に及ぼす影響並びにPXRと炎症系シグナルとの関連性をインビボ及びインビトロ試験により解析した。その結果、肝発がんへの関与が知られているCARとは異なり、PXRは細胞増殖調節の鍵因子であるYAPとは相互作用しないこと、またPXRの活性化は二段階発がんモデルにおいても肝腫瘍を形成しないことを明らかにした。また、PXRの活性化はCAR依存的な肝発がんを抑制することが示唆された。さらに、肝臓においてPXRは、転写共役因子を介して炎症関連転写因子NF- $\kappa$ B及びAP-1の抑制因子として働くことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

核内受容体PXRは人々が日常的に摂取する医薬品や食品成分など多種多様な化学物質により活性化される。我々のこれまでの研究成果から、PXRの活性化は、肝障害からの回復を促進する一方で化学物質による肝発がんの感受性を増強する可能性が考えられた。そこで本研究ではこれらの可能性を検討した。その結果、既知の肝化学発がんモデルにおいて、PXRの活性化自体は肝がんを惹起せず、むしろ肝がんの悪性化を抑制する可能性が示された。また、PXRは炎症関連転写因子の機能を抑制することが示唆された。今後、分子機序やヒト外挿性を明らかにする必要はあるが、本研究成果より、PXR活性化物質は抗腫瘍効果を有する可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the influences of PXR activation on the chemical-induced hepatocarcinogenesis and the association of PXR with inflammatory signals by using in vivo and in vitro experiments. Mammalian two-hybrid assays showed that PXR did not interact with YAP, a key transcriptional co-factor of hepatocyte proliferation. In a mouse hepatocyte model, the knock-down of YAP did not affect PXR-mediated enhancement of mouse hepatocyte proliferation. In a mouse carcinogenesis model with diethylnitrosamine as an initiator, the CAR activator phenobarbital induced liver tumors (adenoma and/or carcinoma) but the murine PXR activator PCN did not. Interestingly, cotreatment with PCN reduced the size and multiplicity of the phenobarbital-induced liver tumors. Using in vitro reporter gene assays and in vivo liver injury model mice, PXR activation was suggested to suppress the functions of NF- $\kappa$ B and AP-1, which are key inflammation-related transcription factors.

研究分野：毒性学、衛生薬学、薬物代謝学

キーワード：肝毒性 肝細胞増殖 化学発がん 肝がん 核内受容体 医薬品副作用 抗炎症 分子間相互作用

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

核内受容体 PXR 及び CAR は、肝に高発現する異物応答性の転写因子であり、シトクロム P450 等の薬物代謝酵素の遺伝子発現を協調的に調節している。他方、PXR や CAR が薬物代謝酵素の発現制御以外の機能を有することも報告されている。例えば、抗てんかん薬の phenobarbital は CAR の活性化を介して齧歯動物で肝がんを誘発する。また、最近我々は、PXR の活性化は、単独では肝細胞増殖作用を示さないこと、CAR や PPAR を介した肝細胞増殖を増強すること、四塩化炭素誘発肝障害からの回復時の肝細胞増殖を促進すること、などをマウスを用いた解析により明らかにした。さらに、機序解析の結果、PXR の活性化は、転写因子 FOXO3 依存的な細胞周期関連遺伝子の発現を抑制することで、肝細胞の増殖刺激に対する感受性を亢進すると考えられた。以上の結果より、PXR は CAR とは異なり直接的に肝細胞増殖を制御しないが、その活性化は、発がん物質に対する感受性亢進作用(有害作用)と、肝障害等の肝細胞喪失性疾患からの回復促進作用(有益作用)の相反する2つの作用を有することが示唆された。

### 2. 研究の目的

医薬品など多くの化学物質が PXR を活性化する。これまでの PXR 研究は、主に薬物代謝酵素誘導に関わる薬物動態や薬物間相互作用に関するものが中心であった。しかし、我々の最近の研究成果は、PXR 活性化の安全性面からの考察が必要であること、また PXR を対象とした肝障害の薬物療法・創薬への展開も期待できることを示唆している。

部分肝切除等により一部の肝細胞が失われると肝細胞の肥大や増殖により肝臓は大きくなるが、正常サイズに戻ると肥大や増殖は停止する。このような臓器サイズの制御には Hippo パスウェイと呼ばれるシグナル経路が中心的に働き、転写コアクチベーター YAP はその実行因子である。肝がん細胞では YAP の構成的な活性化が起こっていることが知られている。また我々は、マウスに PXR 又は CAR 活性化薬を投与すると、肝重量増加に加えて核内の活性化型 YAP レベルが増加することを見出した。

そこで本研究では、PXR と Hippo パスウェイの相互作用、肝発がんにおける PXR 活性化の影響、等を解析し、PXR の毒性学的及び薬理的機能を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

**実験材料:** Pregnenolone 16 $\beta$ -carbonitrile (PCN) は市販品 (Sigma-Aldrich) 又は合成品 (Sundia Meditech、中国) を使用した。TNF- $\alpha$  は Pepro Tech (米国) から、合成オリゴ DNA は FASMAC (厚木) から購入した。PCN 混餌飼料は、日本クレアにて CE-2 粉末飼料に PCN を添加して調製したものを使用した。その他特に記載がない試薬は富士フィルム和光純薬、Sigma-Aldrich、Thermo Fisher Scientific 又は Promega から購入した。

**哺乳細胞ツーハイブリッドアッセイ:** pFN10A 及び pFN11A 由来の発現プラスミドを Lipofectamine 3000 Reagent を用いて HepG2 細胞 (理研バイオリソースセンター) に導入し、薬物処置後に Dual-Luciferase Reporter Assay System を用いて細胞抽出液のレポーター活性を測定した。

**レポーターアッセイ:** pFN21A 由来発現プラスミド、pNF $\beta$ -Luc (Signosis、米国)、pAP1-Luc (Signosis) 以外のプラスミドは既報のものを使用又は常法により作製した。HepG2 細胞又は 293T 細胞 (理研バイオリソースセンター) を使用してレポーターアッセイを行った。遺伝子導入には Fugene HD Transfection Reagent を使用し、レポーター活性の測定は上述の通り行った。

**細胞増殖実験:** AML12 細胞 (American Type Culture Collection、米国) に当研究室で作製したマウス PXR 発現アデノウイルス又はコントロールアデノウイルスを感染させ、無血清培地で 48 時間培養した後、血清及び薬物を含む培地に交換した。一定時間後に細胞数を Cell Counting Kit-8 (同仁化学研究所) を用いて測定した。一部の細胞には、アデノウイルス感染 24 時間前に、Lipofectamine RNAiMAX を使用して終濃度 10 nM で ON-TARGETplus SMART Pool-mouse YAP 又は ON-TARGETplus Non-targeting Pool (GE Healthcare、米国) を導入した。

**動物実験:** [化学発がん実験] 雄性 C3H/HeN マウス (日本チャールスリバー) を馴化後使用した。飼料と水 (水道水) は自由摂取させた。Diethyl nitrosamine (DEN; 90 mg/kg) を生理食塩水に溶解して腹腔内投与し、その 2 週間後から PCN は混餌投与、phenobarbital は混水投与を開始した。[肝障害モデル] 雄性 C57BL/6N マウス (日本チャールスリバー) に PCN (100 mg/kg) 又は溶媒 (コーン油) 投与後、CCl<sub>4</sub> (5 mL/kg) を腹腔内投与した。麻酔下大静脈より採血し、血漿を調製してトランスアミナーゼ C-テストワコーにより ALT レベルを測定した。[共通] 頸椎脱臼により屠殺し、肝臓を摘出した。重量測定、肉眼的所見の観察を行い、一部を組織染色用に中性緩衝ホルマリン溶液で固定した。組織切片の作成、ヘマトキシリン & エオシン染色 (HE 染色)、免疫組織染色、MPO 染色はモルフォテクノロジーにて行った。全ての動物実験は静岡県立大学動物実験委員会の承認を受け、同委員会動物実験規定を遵守して行った。

**定量的逆転写 PCR:** 細胞又は肝組織から Sepasol-RNA I Super G (ナカライテスク) を用いて総 RNA を抽出した。cDNA 合成には High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems) を、定量的 PCR には GoTaq qPCR Master Mix (プロメガ) 及び StepOnePlus Real-Time PCR System (Applied Biosystems) を使用した。

**統計解析:** GraphPad Prism 7 (GraphPad Software、米国) 又は JMP Pro 12 (SAS Institute、米国) を使用した。

## 4. 研究成果

### 4.1. YAP と PXR の相互作用

不死化マウス肝細胞株である AML12 細胞は血清処置により増殖するが、予めマウス PXR を発現し、PCN を処置したところ、血清依存的な細胞増殖が増強された。この PXR による増強に対して YAP 阻害薬 verteporfin の共処置は影響しなかった。また、siRNA により YAP をノックダウン (KD) したところ、KD により細胞増殖は抑制されたが、PXR による細胞増殖の増強作用 (活性化倍率) は KD の影響を受けなかった。次いで、哺乳細胞ツーハイブリットアッセイにより PXR と YAP の相互作用を解析したところ、マウスの CAR と YAP の相互作用が認められる条件下において、マウスとヒトのいずれの動物種の PXR と YAP の間に相互作用は認められなかった。以上の結果から、PXR 依存的な肝細胞増殖増強作用に YAP は直接的には関与しないことが示唆された。

### 4.2. PXR 活性化の肝発がんへの影響

PXR 活性化が CAR 依存的な肝発がんに及ぼす影響を調べるために、5 週齢の雄性 C3H マウスにイニシエーターとして DEN を腹腔内投与し、2 週間後から PB を単独又は PCN との併用で投与した。20 及び 35 週間後に屠殺して肝を摘出し、前がん病変や腫瘍形成を解析した。

PB 投与 20 週間後において、肝比重量は PB 投与により増加したが、PCN 併用による変化は認められなかった。また、PCN 単独投与でも有意な影響は認められなかった。遺伝子発現解析の結果、PB 及び PCN 投与による CAR 及び PXR の持続的な活性化が確認された。PB 単独及び PB/PCN 併用群の一部個体では、肝前がん病変マーカーの *Krt8*, *Krt18* 及び *Afp* の mRNA レベルの増加が認められたが、PCN 単独群ではそのような個体は認められなかった。YAP や カテニンシグナル、アポトーシス関連遺伝子の mRNA レベルは PB や PCN 投与による明確な変動は認められなかった。抗 KRT8/18 抗体を用いた肝の免疫組織化学染色の結果、PB 単独及び PB/PCN 併用群では全個体において陽性細胞巣が認められたが、PCN 単独群では 5 匹中 1 匹のみでしか陽性細胞は認められなかった。したがって、PXR 単独の活性化は、肝前がん病変の形成を引き起こさないと考えられた。他方、KRT8/18 陽性細胞巣の相対面積や *Krt8* mRNA レベルは、PB/PCN 併用群においてのみ有意に増加した。よって、PXR 活性化は DEN/PB 依存的なマウス肝前がん病変の形成に対して促進的に働く可能性が示された。

PB 投与 35 週間後においても同様の解析を行った。その結果、PB 及び PCN 投与によりそれぞれの標的遺伝子の mRNA レベルは増加し、CAR と PXR の持続的な活性化が確認された。摘出した肝の肉眼的観察の結果、PCN 単独群と対照群 (DEN のみ投与) では肝腫瘍形成を示す個体は認められなかったが、PB 単独群では明らかな肝腫瘍の発生が認められた。PB/PCN 併用群でも肝腫瘍の形成は観察されたが、その程度は PB 単独群に比べ弱かった。肝比重量の変化も同様のパターンを示したが、体重には顕著な群間差は認められなかった。定量的逆転写 PCR の結果、PB 単独群及び PB/PCN 併用群で、細胞周期関連 (*Ccna2*, *Birc5* 及び *Foxm1*)、カテニンシグナル関連 (*Axin2*) 遺伝子の mRNA レベルが増加していた。また、PB 単独及び PB/PCN 併用群において、YAP 標的遺伝子 *Cyr61*、肝細胞がんマーカー遺伝子の *Afp*, *Krt10* 及び *Krt8* の mRNA レベルが高値を示した。ただし、両群間に明らかな差は認められなかった。一方、PCN 単独群ではこれらの発現変動はいずれの個体においても認められなかった。最後に、肝組織切片を作製し、HE 染色後に病理学的解析を行った。その結果、対照群と PCN 単独群においてそれぞれ 13 匹中 2 匹及び 10 匹中 3 匹に腺腫又は癌腫が認められたのに対して、PB 単独及び PB/PCN 併用群においては、ともに 10 匹中 9 匹で癌腫が、全個体 (10/10 匹) で腺腫又は癌腫が認められた。ただし、PB 単独及び PB/PCN 併用群における癌腫の平均最大直径並びに癌腫又は好酸性腺腫の多発性は、PB/PCN 併用群で有意に低値を示した。

以上、二段階発がんマウスモデルを使用した解析の結果、PCN の単独投与、すなわち PXR の活性化では肝がんを生じないことが示された。さらに、これまでの我々の研究成果から予期された結果と反して、PXR 活性化物質の併用は PB-CAR シグナル依存的な肝発がんを抑制することが示された。これまでの報告や後述 (4.3) の結果のように、PXR は抗炎症作用を有することから、それが CAR-PB 依存的肝がんの発生又は進行を抑制した可能性がある。

### 4.3. 炎症シグナルと PXR の相互作用

レポーターアッセイにおいて、マウス又はヒト PXR 依存的な転写活性化は、TNF- $\alpha$  又は phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) 処置、或いは NF- $\kappa$ B 構成因子の RelA 又は AP-1 構成因子の c-Jun 及び c-Fos の過剰発現により有意に抑制された。また、NF- $\kappa$ B と AP-1 の応答配列を用いたレポーターアッセイにおいて、これら転写因子の転写活性は PXR のコアクチベーターである GRIP1 によって増強された。以上より、炎症時には活性化した NF- $\kappa$ B や AP-1 が PXR と GRIP1 を競合することで、間接的に PXR の転写活性を抑制することが示唆された。

CCl<sub>4</sub> 投与により誘発されたマウス肝障害の程度 (血漿 ALT レベル及び肝 MPO 陽性細胞数) は、PCN の前投与により緩和された。これらマウスの炎症関連遺伝子の肝 mRNA レベルを測定した結果、ケモカイン *Cxcl2* の発現誘導が PCN の前処置により顕著に抑制されていた。マウス *Cxcl2* のプロモーター領域を用いたレポーターアッセイでは、TNF- $\alpha$  刺激によるレポーター活性の上昇は PXR の活性化により抑制され、これらの現象は *Cxcl2* プロモーター領域における NF- $\kappa$ B 及び AP-1 応答配列の変異により減弱又は消失した。以上の結果から、PXR は NF- $\kappa$ B と AP-1 の両者の機能を抑制することでケモカインの発現を抑制し、抗炎症作用を示すことが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shizu Ryota, Yoshinari Kouichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Nuclear receptor CAR-mediated liver cancer and its species differences	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology	6. 最初と最後の頁 343 ~ 351
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1746268">https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1746268</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Abe Taiki, Shizu Ryota, Sasaki Takamitsu, Shimizu Yuki, Hosaka Takuomi, Kodama Susumu, Matsuzawa Atsushi, Yoshinari Kouichi	4. 巻 371
2. 論文標題 Functional Interaction between Pregnane X Receptor and Yes-Associated Protein in Xenobiotic-Dependent Liver Hypertrophy and Drug Metabolism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 590 ~ 601
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1124/jpet.119.258632	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okamura Maya, Shizu Ryota, Hosaka Takuomi, Sasaki Takamitsu, Yoshinari Kouichi	4. 巻 34
2. 論文標題 Possible involvement of the competition for the transcriptional coactivator glucocorticoid receptor-interacting protein 1 in the inflammatory signal-dependent suppression of PXR-mediated CYP3A induction in vitro	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 272 ~ 279
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.dmpk.2019.04.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Abe Taiki, Amaike Yuto, Shizu Ryota, Takahashi Miki, Kano Makoto, Hosaka Takuomi, Sasaki Takamitsu, Kodama Susumu, Matsuzawa Atsushi, Yoshinari Kouichi	4. 巻 165
2. 論文標題 Role of YAP Activation in Nuclear Receptor CAR-Mediated Proliferation of Mouse Hepatocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 408 ~ 419
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/toxsci/kfy149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshinari Kouichi	4. 巻 42
2. 論文標題 Role of Nuclear Receptors PXR and CAR in Xenobiotic-Induced Hepatocyte Proliferation and Chemical Carcinogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1243 ~ 1252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00267">https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00267</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shizu Ryota, Makoto Kano, Abe Taiki, Saki Tsuchiya, Shimizu Yuki, Hosaka Takuomi, Watanabe Michiko, Sasaki Takamitsu, Yoshinari Kouichi	4. 巻 1
2. 論文標題 Publication Preview Screening of Industrial and Agricultural Chemicals for Searching a Mouse PXR Activator Using Cell-Based Reporter Gene Assays.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 11 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Kouichi Yoshinari
2. 発表標題 Hepatocyte proliferation mediated by nuclear receptor CAR and PXR.
3. 学会等名 2018 International Meeting on 22nd Microsomal Drug Oxidation and 33rd Japanese Society for the Study of Xenobiotics. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shohei Yoshimaru, Ryota Shizu, Satoshi Tsuruta, Yuto Amaike, Makoto Kano, Takuomi Hosaka, Takamitsu Sasaki, Kouichi Yoshinari
2. 発表標題 Imazalil activates the nuclear receptor PXR to accelerate CAR-mediated hepatocyte proliferation in mice.
3. 学会等名 The 8th international congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shohei Yoshimaru, Ryota Shizu, Satoshi Tsuruta, Yuto Amaike, Makoto Kano, Takuomi Hosaka, Takamitsu Sasaki, Kouichi Yoshinari
2. 発表標題 Acceleration of murine hepatocyte proliferation by imazaryl through the activation of nuclear receptor PXR
3. 学会等名 The 22nd North American Meeting of the International Society for the Study of Xenobiotics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maya Okamura, Ryota Shizu, Takuomi Hosaka, Takamitsu Sasaki, Kouichi Yoshinari
2. 発表標題 A possible involvement of transcriptional coactivators in the inflammation-dependent downregulation of PXR-mediated CYP3A induction.
3. 学会等名 2018 International Meeting on 22nd Microsomal Drug Oxidation and 33rd Japanese Society for the Study of Xenobiotics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉成浩一
2. 発表標題 遺伝子発現調節機構の解明を基盤とした薬物代謝及び安全性研究
3. 学会等名 日本薬学会第138年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石村麻衣、天池優斗、阿部太紀、志津怜太、保坂卓臣、佐々木崇光、吉成浩一
2. 発表標題 核内受容体CARおよびPXRによる肝細胞増殖調節におけるYAPの関与
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉丸祥平、志津怜太、保坂卓臣、佐々木崇光、吉成浩一
2. 発表標題 Influence of food additives on nuclear receptor PXR
3. 学会等名 第22回静岡健康・長寿学術フォーラム（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 天池優斗、阿部太紀、志津怜太、保坂卓臣、佐々木崇光、松沢 厚、吉成浩一
2. 発表標題 核内受容体CAR依存的な肝細胞増殖へのYAPの関与
3. 学会等名 フォーラム2017衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉成浩一
2. 発表標題 異物応答性核内受容体による肝細胞増殖制御
3. 学会等名 フォーラム2017衛生薬学・環境トキシコロジー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉成浩一
2. 発表標題 薬物代謝及び核内受容体研究を基盤とした化学物質の肝毒性発現機序解明と評価予測系開発
3. 学会等名 2017年日化協LRI研究報告会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉成浩一、阿部太紀、天池優斗、志津怜太、保坂卓臣、佐々木崇光
2. 発表標題 核内受容体CARを介した肝細胞増殖のインビトロ評価系の構築と機序解析
3. 学会等名 第24回肝細胞研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉成浩一
2. 発表標題 CYP3A4誘導:分子機序の理解と創薬における予測
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2019・第27回クリニカルファーマシーシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉成浩一
2. 発表標題 化学物質応答性核内受容体 CAR を介した肝発がん
3. 学会等名 静岡大学グリーン科学技術研究所シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉成浩一
2. 発表標題 毒性発現機序を考慮したインビトロ試験による化学物質の肝毒性予測
3. 学会等名 日本動物実験代替法学会第32回大会(招待講演)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Ryota Shizu, Kouichi Yoshinari
2. 発表標題 The role of YAP in CAR dependent hepatocyte proliferation
3. 学会等名 フォーラム2019衛生薬学・環境トキシコロジー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryota Shizu, Taiki Abe, Keichiro Sobe, Mai Ishimura, Yuto Amaike, Takuomi Hosaka, Takamitsu Sasaki, Kouichi Yoshinari
2. 発表標題 Interaction between CAR and YAP is a possible underlying mechanism of phenobarbital-dependent hepatocarcinogenesis and its species difference
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia meeting on Liver, Biology, Diseases & Cancer（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryota Shizu, Taiki Abe, Keiichiro Sobe, Mai Ishimura, Takuomi Hosaka, Takamitsu Sasaki, Kouichi Yoshinari
2. 発表標題 Interaction with YAP is a possible underlying mechanism for CAR-dependent hepatocarcinogenesis
3. 学会等名 The 12th International Meeting of the International Society for the Study of Xenobiotics（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石村麻衣、志津怜太、吉成浩一
2. 発表標題 マウスにおける核内受容体PXR活性化薬長期間投与の肝発がんへの影響
3. 学会等名 令和元年度内外環境応答・代謝酵素研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志津怜太、江崎加奈子、吉成浩一
2. 発表標題 核内受容体CARはPPAR 依存的な脂質代謝調節を抑制する
3. 学会等名 令和元年度内外環境応答・代謝酵素研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石村麻衣、志津怜太、曾部圭一郎、江崎香奈子、保坂卓臣、佐々木崇光、吉成浩一
2. 発表標題 フェノバルピタールによる肝発がんへのPXR活性化の影響
3. 学会等名 フォーラム2019衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	志津 怜太  (Shizu Ryota)  (50803912)	静岡県立大学・薬学部・助教   (23803)	
研究分担者	保坂 卓臣  (Hosaka Takuomi)  (30611579)	静岡県立大学・薬学部・助教   (23803)	
研究分担者	佐々木 崇光  (Sasaki Takamitsu)  (20382674)	静岡県立大学・薬学部・客員共同研究員   (23803)	