

# 臨床腫瘍研究所外来セミナー

## 演題

Phenobarbital binding to EGF receptor elicits transducing signaling that regulates diverse liver functions

## 演者

Masahiko Negishi

Pharmacogenetics Section, National Institute of Environmental Health Sciences, NIH

日時：平成25年 6月 6日（木）午後5時より

場所：臨床腫瘍研究所 1階カンファレンスルーム

## 要旨

Phenobarbital (PB) treatment causes beneficial as well as adverse effects to the liver, often developing various diseases; the most severe form being hepatocellular carcinoma (HCC). PB represents a large group of non-genotoxic carcinogens that cause hepatomegaly and the development of HCC in rodents. Nuclear receptor CAR is indicated as a determining factor for disease development since PB activates CAR. Diabetes is another disease in which CAR plays a critical role. PB-insulin interaction may shift the metabolic balance, which can adversely affect human health. The molecular mechanism by which phenobarbital indirectly activates nuclear receptor CAR to cell signaling has now been deciphered (Mutoh et al., *Science Signaling*, in press). By directly binding to cell membrane receptors such as epidermal growth factor receptor (EGFR) and insulin receptor (IR), phenobarbital represses their signaling which stimulates phosphorylation of the receptor for activated C kinase 1 (RACK1). Non-phosphorylated RACK1 activates the PP2A core enzyme to de-phosphorylate Thr<sup>38</sup> of CAR. Activated CAR directly and indirectly regulates various liver functions including drug metabolism, energy metabolism and cell fate, through which it can determine disease developments. In addition, phenobarbital can also elicit CAR-independent responses via repression of EGFR, IR and the other membrane receptors.

連絡先: 埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所 事務室

048-722-1111 (内線 4601)

対象者: 関心のある方 (事前申し込み不要)

# 臨床腫瘍研究所外来セミナー

## 演題

フェノバルビタールの EGF 受容体への結合による様々な肝機能を制御するシグナルの誘導

## 演者

根岸 正彦 先生

国立環境衛生科学研究所・薬理遺伝学・室長

日 時：平成 25 年 6 月 6 日（木）午後 5 時より

場 所：臨床腫瘍研究所 1 階カンファレンスルーム

## 要旨

フェノバルビタール(PB)は治療効果を示すとともに肝臓への悪影響を示し、様々な疾病を引き起し得る薬剤であり、その中でも最も厳しいのは肝細胞癌(HCC)である。PB は非遺伝毒性発癌物質であり、げっ歯類では肝肥大や HCC を生じさせる。PB は核内受容体である CAR を活性化するため、CAR が疾病発生の決定因子とされている。CAR が重要な役割を果たすもう一つの疾病は糖尿病である。PB とインシュリンの相互作用が、代謝のバランスを変化させることで人の健康に悪影響を与えてしまうのかもしれない。PB が間接的に核内受容体 CAR を活性化し、細胞内のシグナルを生じさせるメカニズムが解明された (Mutoh et al., Science Signaling、印刷中)。PB は EGF 受容体やインシュリン受容体のように細胞膜にあるレセプターに直接結合することにより、Receptor for Activated C Kinase 1 (RACK1) のリン酸化を促進するシグナルを抑制する。非リン酸化型 RACK1 は、PP2A を活性化し、CAR の Thr<sup>38</sup> を脱リン酸化させる。活性化された CAR は、薬物代謝やエネルギー代謝、細胞運命など様々な肝機能を直接あるいは間接的に制御し、疾病の発生を決定する因子となり得る。さらに、PB は EGF 受容体、インシュリン受容体、またその他の膜受容体を抑制することにより、CAR-independent な反応を引き起し得ると考えられる。

連絡先: 埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所 事務室

048-722-1111 (内線 4601)

対象者: 関心のある方 (事前申し込み不要)