

研究・調査報告書

報告書番号	担当
2 4 1	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
Gene expression profiling of alcoholic liver disease in the baboon (<i>Papio hamadryas</i>) and human liver. ヒヒとヒト肝臓におけるアルコール性肝疾患の遺伝子発現プロファイリング	
執筆者	
Seth D, Leo MA, McGuinness PH, Lieber CS, Brennan Y, Williams R, Wang XM, McCaughan GW, Gorrell MD, Haber PS	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Am J Pathol. 2003 Dec;163(6):2303-17.	
キーワード	
アルコール性肝疾患、遺伝子発現、ヒヒ、ヒト、肝臓	
要 旨	
<p>アルコール性肝疾患 (ALD) の分子レベルでの生理学的機序についてはよく理解されていない。遺伝子発現プロファイルは ALD における新しい経路や ALD 発症によって変化を受ける分子の同定に役立つと考えられるため、Lieber-DeCarli の液体飼料を用いて作成したヒヒの ALD モデルとヒトの ALD 患者の肝臓を用いて DNA アレイ解析を行い、両者で ALD によって変動する遺伝子発現の比較を行った。ヒヒの ALD モデルの肝臓では脂肪変性、炎症、小結核性肝硬変が起きていることを HE 染色で観察し、確認した。7名分のヒトの ALD 肝臓サンプルはウイルス性肝炎や ALD 以外の他の肝疾患がないことを確認し、いずれもヒヒサンプルと同様、脂肪変性や小結核性肝硬変を起こしていることを確認した。</p> <p>cDNA アレイ解析を行った結果、これまでに知られている ALD 発症に関連した遺伝子の発現変化を確認し、また新たな遺伝子の発現変化を確認することができた。ヒヒとヒトの ALD 肝臓において、繊維化と異物代謝や炎症、酸化ストレス、細胞シグナリングに関連した多くの遺伝子の全体的な発現プロファイルは総じて、よく似たものであった。以前に報告されたもので今回、遺伝子発現が変化したものとして、正の制御をうけたものでは CYP2E1、lipopolysaccharide-binding protein、matrix metalloproteinase (MMPs)、tissue inhibitors of matrix metalloproteinase (TIMPs)、alcohol dehydrogenase、collagen などがあつた。これ以外に aldehyde dehydrogenase、glutathione S-transferase などが正の制御を受けていた。ただし、CYP2E1 はエタノールによって誘導される遺伝子としてよく知られているが、ヒヒではこのことが確認されたが、ヒトでは誘導が見られなかった。P450 については、CYP2E1 以外の CYP3A7 などの誘導が確認された。いくつかの種類の metallothionein の発現が減少していたことが確認されたが、metallothionein は抗酸化機能を持っており、このことは予想外であった。今回、新たに annexin A1 と A2 を含む annexin ファミリーに関わる 14 の遺伝子発現の活性化が確認された。蛍光免疫染色で観察したところ、増殖している胆汁管細胞、肝細胞表面で annexin A2 が過剰発現しており、ヒトの ALD において CD-14 陽性細胞と局在が一致していた。Annexin が ALD において繊維化の進行に重要な役割を果たしていることが示唆された。</p>	