

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	20-205	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Epithelial splicing regulatory protein 2-mediated alternative splicing reprograms hepatocytes in severe alcoholic hepatitis. 上皮スプライシング調節タンパク質(ESRP)2が仲介する選択的スプライシングは重篤なアルコール性肝炎で肝細胞をリプログラミング(初期化)する		
執筆者		
Hyun J, Sun Z, Ahmadi AR, Bangru S, Chembazhi UV, Du K, Chen T, Tsukamoto H, Rusyn I, Kalsotra A, Diehl AM.		
掲載誌		
J Clin Invest. 2020; 130(4):2129-2145. doi: 10.1172/JCI132691.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝炎(AH)、ESRP2、リプログラミング、胎児型肝細胞、Hippo/YAP 情報伝達経路		31945016
要旨		
<p>目的: 重篤なアルコール(Alc)性肝炎(SAH)は、効果的な薬物療法がない致死的な肝障害である。SAHでの短期死亡率が、幹細胞/前駆細胞の特徴を示す未熟な増殖性肝細胞の蓄積と相関することが報告されている。しかし、SAHでの成熟肝細胞機能を欠く、胎児で見られる増殖性肝細胞蓄積の機序は分かっていない。本研究はこの点について、非増殖性成熟型の肝細胞の維持に働いているRNA-スプライシング因子である上皮スプライシング調節タンパク質(ESRP)2とHippo/YAP情報伝達経路に焦点を当てて検討した。分化状態での肝細胞の維持には、Hippo/YAP情報伝達経路が関与しており、YAP/TAZは胎児発達期での臓器成長を促し、成体組織の再生で必須な細胞増殖と上皮間葉転換(EMT)を促進する。Hippo情報は、YAPとTAZのリン酸化と分解を促進して不活性化し、肝細胞の成熟に必要な転写因子の発現を調節している。</p> <p>方法: ヒト研究: SAH患者と健常対照者、各6名からの肝組織を使用した。動物実験: ESRP欠損マウス(<i>Esrp</i>-KO)と対照C57BL/6Jマウス(WT)を使用した。他にマウス肝障害モデルとして、慢性Alc性肝炎モデル(Tsukamoto-Frenchマウス)、Alc性肝障害モデル(過剰Alc性肝障害Gao-Bingeマウス、Lieber-DeCarli/高脂肪マウス、高脂肪/DDC-EtOHマウス)を用いた。炎症性サイトカインの肝細胞への影響は、AML12細胞とRAW264.7マクロファージの共培養で検討した。肝組織はホールマウント免疫蛍光法で解析し、mRNAはqRT-PCR法で測定した。</p> <p>結果: ヒトSAH肝細胞とSAHモデルマウス肝臓で、ESRP2の発現が抑制され、この低下はAlc消費と肝障害の程度と併行していた。肝障害モデルで、過剰なAlc摂取で遊離した炎症性サイトカイン(TNF-α、Il-1β)は、ESRP2の発現抑制を介して成体型肝細胞から増殖性の胎児型細胞にリプログラミングした。持続的なESRP2の低下は、Hippo情報伝達経路を抑制する胎児型RNA-スプライシング過程を生じ、成体肝での胎児性転写因子の蓄積をもたらした。過剰Alc誘導性脂肪性肝炎でのESRP2の欠損(<i>Esrp</i>-KO)は、生存肝細胞の成体型肝細胞として機能の低下と肝細胞の再生を生じたが、生存細胞での機能的に未熟な肝細胞の割合が増加した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、Alc性障害肝で蓄積する炎症性サイトカインが、ESRP2発現を抑制し、その結果、Hippo情報伝達経路の不活性化、YAP/TAZの再活性化、肝細胞の増殖性で機能的に未熟な胎児型へのリプログラミング、および胎児型肝細胞の蓄積を生じることを示している。障害肝で生じるESRP2低下による成体-胎児リプログラミングが、SAHでの肝障害を進展させることが示唆される。</p>		