

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	20-211	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Hepatic gap junctions amplify alcohol liver injury by propagating cGAS-mediated IRF3 activation. 肝臓ギャップ結合は cGAS 仲介性の IRF3 活性化を伝播してアルコール性肝障害を増幅する		
執筆者		
Luther J, Khan S, Gala MK, Kedrin D, Sridharan G, Goodman RP, Garber JJ, Masia R, Diagacomo E, Adams D, King KR, Piaker S, Reinecker HC, Yarmush ML, Argemi J, Bataller R, Dienstag JL, Chung RT, Patel SJ.		
掲載誌		
Proc Natl Acad Sci U S A. 2020; 117(21):11667-11673. doi: 10.1073/pnas.1911870117.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝障害、ギャップ結合、コネキシン、IRF3、cGAS、自然免疫		32393626
要旨		
<p>目的: アルコール (Alc) 関連肝疾患 (ALD) は、肝硬変と肝関連死の主要な原因になっている。細胞障害に対する宿主防御の調節因子としてサイクリック GMP-AMP (cGAMP) 合成酵素 (cGAS) が同定された。cGAS は DNA センサーとして働き、cGAMP を産生して、その結果、STING [IFN 促進因子] と IRF3 [IFN 調節因子] の活性化を生じ、自然免疫を誘導する。一方、ギャップ結合 (GJ) による細胞間情報伝達が自然免疫や宿主防御の増強で重要であり、GJ は、障害された細胞から周辺細胞への cGAMP の細胞内移行に関与し、細胞を超えた IRF3 の活性化が促進される。しかし、Alc による IRF3 経路の活性化や ALD での炎症情報の増幅の機序は明白ではない。本研究はこれらの点について検討した。</p> <p>方法: ALD 患者での研究には、患者からの生検組織を使用した。動物実験には、雌性 C57BL/6 マウス (WT) と、以下の欠損マウスを使用した: コネキシン (Cx) 32 [GJ 構成タンパク質] (Cx32-KO)、IRF3 (IRF3-KO)、cGAS (cGAS-KO)、肝細胞特異的 cGAS (cGAS-LKO)、STING (STING-KO)。Alc 性肝炎 (AH) モデルマウスは、Gao-Binge 投与方法 [NIAAA モデル] で作成した。肝臓遺伝子発現の変化はマイクロアレイ法で解析した。肝臓の脂肪変性と炎症は組織化学的に評価した。cGAMP の細胞間の伝播と IRF3 の活性化は、cGAMP を導入した肝癌由来 H35 肝細胞と IRF3-GFP レポーター発現 H35 細胞の共培養実験で解析した。mRNA は qRT-PCR 法で、タンパク質は免疫ブロット法で測定した。</p> <p>結果: ALD 患者肝組織の RNA-seq 分析で、IRF3 に関連した生物学的経路の変化、ならびに、IRF3 および IRF3 関連遺伝子発現 (cGAS、TBK1、IKK、STING) と疾患重篤性との相関が示された。同様に、Alc 投与マウスで、肝 cGAS-IRF3 経路関連タンパク質の発現が増加していた。cGAS-KO、IRF3-KO、Cx32-KO での実験は、cGAS は GJ による細胞間情報伝播を介して障害肝細胞と周辺細胞で IRF3 を活性化することを示した。さらに、cGAS-KO と IRF3-KO では ALD が軽減された。cGAS-LKO での結果から、Alc による cGAS-IRF3 活性化は主として肝細胞で生じていることが示された。AH マウスでの Cx の薬理的阻害 (2APB) あるいは Alc 投与 Cx32-KO での結果は、Cx32 が、cGAS による IRF3 の活性化を肝細胞に伝播する調節因子であることを示し、Cx32 の抑制で IRF3 誘導性遺伝子発現は低下し、肝脂肪変性は増加したが、肝障害は軽減した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、cGAS は GJ の細胞内情報伝播経路を介して Alc 障害肝細胞と周辺細胞の両方で IRF3 の活性化を誘導することを示している。cGAS-IRF3 の活性化と肝 GJ (Cx32) は ALD の誘発と増幅に関与している新たな経路であることが示唆され、cGAS と Cx32 は ALD の有力な治療標的になると考えられる。</p>		