

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	21-216	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Role of MIF in coordinated expression of hepatic chemokines in patients with alcohol-associated hepatitis. アルコール関連肝炎患者での肝ケモカインの協調的発現における MIF の役割		
執筆者		
Poulsen KL, Fan X, Kibler CD, Huang E, Wu X, McMullen MR, Leng L, Bucala R, Ventura-Cots M, Argemi J, Bataller R, Nagy LE.		
掲載誌		
JCI Insight. 2021; 6(11):141420. doi: 10.1172/jci.insight.141420.		
キーワード		PMID:
アルコール関連肝炎、ケモカイン、IL-8、MIF、協調的発現、炎症		33945507
要旨		
<p>目的:ケモカイン(Chk)系は、アルコール関連肝疾患(ALD)の進展に関与している。アルコール関連肝炎患者(AH)では、肝臓のIL-8ファミリー(CXCL1、CXCL5、CXCL6、CXCL8)の発現が増加しており、IL-8ファミリーとAHの病態や死亡率との関連が報告されている。我々は、マウスで炎症仲介因子であるマクロファージ遊走阻止因子(MIF)が、肝臓炎症とChk発現の調節を介してALDに関与していることを示した。MIFはAHの肝臓と血液で増加しており、死亡率と関連している。Chk系の特徴として、1つの受容体に多様なリガンドが結合し、1つのリガンドが多様な受容体に結合するという冗長性(redundancy)があり、炎症性疾患の効果的な治療のためには、Chkリガンドと受容体の多様な相互作用を理解する必要がある。本研究は、ヒトや実験的ALDでのChk系の協調的発現の変化を検討し、その情報上流の調節因子を同定することを目的として行った。</p> <p>方法:被験者は健常対象者(HC、7名)、AH(15名)、非アルコール性脂肪性肝疾患患者(NAFLD、9名)、C型肝炎ウイルス患者(HCV、9名)で、HCとAHで肝臓トランスクリプトーム解析を多重遺伝子共発現ネットワーク解析(WGCNA)で行い、AH、NAFLD、HCVでRNA-Seq解析を行った。動物実験では肝臓特異的MIF欠損(<i>Mif^{ΔHep}</i>)マウスとWT(<i>Mif^{fl/fl}</i>)マウスを使用した。マウスへはGao-binge法でエタノールを投与して、処置後、肝臓を採取してmRNAレベルをqPCR法で測定した。<i>In vitro</i>の実験には、AML-12細胞を使用した。</p> <p>結果:AHで、IL-8ファミリーChkリガンド(<i>CXCL1</i>、<i>CXCL5</i>、<i>CXCL6</i>、<i>CXCL8</i>)と<i>CCL2</i>、<i>CCL20</i>の発現が増加し、この増加はAHに特異的で、NAFLDやHCVとの関連は認められなかった。遺伝子増加相関関係のクラスター解析で、AHの遺伝子変化で<i>CXCL1</i>、<i>CXCL6</i>、<i>CXCL8</i>、<i>CCL2</i>、<i>CCL20</i>が他のChkとは異なって同じクラスターに分布し、AHでのこれらChkの協調的発現がAHで共調節されていることが示された。AML-12細胞のLPSとMIF阻害剤MIF098の処置で、LPSで<i>Cxcl1</i>、<i>Lix</i>、<i>Ccl2</i>、<i>Ccl20</i> mRNAが増加したが、MIF098はこの増加を抑制し、AML-12細胞でLPS刺激性Chk発現はMIFに依存していた。マウスへのGao-bingeエタノール投与で、WTマウスで生じた<i>Cxcl1</i>、<i>Lix</i>、<i>Ccl2</i>、<i>Ccl20</i> mRNAの肝発現の増加は、MIF欠損マウスでは阻止された。また、MIF欠損はエタノール処置による肝障害とERストレス経路の遺伝子誘導を阻止し、MIFはエタノールによる肝障害と炎症の誘導に必要なことが示された。</p> <p>結論:本研究の結果は、AHでは特徴的なChkの特異的な協調的発現が生じていることと、AH肝臓での炎症応答(Chkの協調的発現)はMIF仲介性情報伝達に依存していることを示している。</p>		