

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	21-219	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Sinapic acid reduces oxidative stress and pyroptosis via inhibition of BRD4 in alcoholic liver disease. アルコール性肝疾患でシナピン酸は BRD4 の阻害を介して酸化ストレスとピロトーシスを低下する		
執筆者		
Chu J, Yan R, Wang S, Li G, Kang X, Hu Y, Lin M, Shan W, Zhao Y, Wang Z, Sun R, Yao J, Zhang N.		
掲載誌		
Front Pharmacol. 2021; 12:668708. doi: 10.3389/fphar.2021.668708.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、シナピン酸、BRD4、酸化ストレス、pyroptosis		34149421
要旨		
<p>目的:アルコール性肝疾患(ALD)は、慢性肝疾患の主要死亡原因であり、酸化ストレスやピロトーシス[病原菌感染で生じる炎症性細胞死]が ALD を発症する重要な要因である。ブロモドメインタンパク質 4(BRD4) [アセチル化されたクロマチンと結合するクロマチンアダプターで、クロマチン構造や遺伝子発現を制御する機能を有する]が炎症応答を促進する調節因子で、アルコール性肝障害に関与していることが報告されている。一方、フェノール酸化合物のシナピン酸(SA)は抗酸化や抗炎症、肝臓保護などの効果を有している。しかし、アルコール関連肝疾患に対するSAの効果はまだ検討されていない。本研究は、SAのALDに対する効果と、SAとBRD4との相互作用について検討を加えた。</p> <p>方法:雄性 C57BL/6 マウス、ALD 患者肝臓組織、AML-12 細胞を使用した。マウスへエタノールを Lieber-DeCarli 液体飼料(5%エタノール)で 8 週間投与した。SA (20 mg/kg/日)は経口投与した。細胞生存率は CCK-8 アッセイで、ヒト肝組織の BRD4 は免疫蛍光染色で、酸化ストレスは DCFH-DA 染色で、SA と BRD4 との結合は分子ドッキングアッセイ(Auto Dock4.2)で解析した。タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果:アルコール投与マウスで SA 処置は、アルコールによる肝障害や脂肪変性を抑制した。また、SA は肝臓でのアルコールによる抗酸化遺伝子(Nrf2、HO-1、SOD2)の発現低下やピロトーシス情報伝達関連タンパク質(NLRP3、活性化カスパーゼ-1、GSDMD)の増加、BRD4 の増加を抑制した。AML-12 細胞 (<i>in vitro</i>) で、SA (20 μM、6 時間)前処置あるいは BRD4 欠損処置(BRD4 siRNA)は、アルコール(100 mM、24 時間)による酸化ストレス、ピロトーシス、肝臓細胞障害を阻害した。また、ALD 患者では、BRD4 の発現レベルとピロトーシスの指標が増加していた。分子ドッキングアッセイは、SA と BRD4 との強力な結合を示した。</p> <p>結論:本研究の結果は、これまでで初めて、SA は BRD4 の発現調節を介して ALD を軽減することを示している。SA は BRD4 を介して酸化ストレスやピロトーシスを低下し、ALD の治療物質として有望である。</p>		