

研究・調査報告書

| 分類番号   | 報告書番号  | 担当             |
|--|--------|----------------|
| B-540  | 21-222 | 元高崎健康福祉大学 八田慎一 |
| <b>題名(原題/訳)</b>  |        |                |
| Super enhancer regulation of cytokine-induced chemokine production in alcoholic hepatitis.<br>アルコール性肝炎におけるサイトカイン誘導性ケモカイン産生のスーパーエンハンサー調節  |        |                |
| <b>執筆者</b>   |        |                |
| Liu M, Cao S, He L, Gao J, Arab JP, Cui H, Xuan W, Gao Y, Sehrawat TS, Hamdan FH, Ventura-Cots M, Argemi J, Pomerantz WCK, Johnsen SA, Lee JH, Gao F, Ordog T, Mathurin P, Revzin A, Bataller R, Yan H, Shah VH.   |        |                |
| <b>掲載誌</b>   |        |                |
| Nat Commun. 2021; 12(1):4560. doi: 10.1038/s41467-021-24843-w.   |        |                |
| <b>キーワード</b>   |        | PMID:          |
| アルコール性肝炎、炎症、CXCL ケモカイン、Super enhancer、NF-κB  |        | 34315876       |
| <b>要旨</b>  |        |                |
| <p><b>目的:</b>アルコール性肝炎(AH)の主要病理は炎症であり、肝での好中球の浸潤が関係している。AHではTNFαなどのサイトカイン経路の活性化でCXCL1やCXCL8などのケモカイン(Cmk)発現が誘導されて炎症過程が進行する。しかし、AHでTNFα情報が下流の転写調節を誘導する機序はほとんど分かっていない。スーパーエンハンサー(SE)は、遺伝子発現を増大させる長大な転写調節領域で、細胞の性質を決定する重要な転写因子の多くが結合する。本研究は、AH肝でTNFαを介したCmk CXCL遺伝子の発現増加におけるSEの機構的役割について、RNA-seq、ChIP-seqを用いたトランスクリプトーム解析とエピゲノム解析を行って検討した。</p> <p><b>方法:</b>研究には、AH患者(6名)からの移植肝臓試料、初代培養ヒト肝類洞内皮細胞(LSEC)、C56BL/6マウスを用いた。AHモデルマウスは、Gao-binge(NIAAAモデル)法でエタノールを投与して作成した。AH肝の遺伝子は発現は、RNA-seqと修飾ヒストンChIP-seqで解析した。mRNAはRT-PCR法で測定した。</p> <p><b>結果:</b>AH肝のRNA-seqと修飾ヒストンChIP-seqはAHでの多様なCXCL Cmkの発現増加を示し、活性マーカー(H3K4me3、H3K4me1、H3K27ac)信号の増加と関連していた。また、これらの変化の好中球浸潤との関連が示された。AHではTNFα、NF-κB経路が選択的に発現増加していた。LSEC(<i>in vitro</i>)では、TNFα刺激下でCXCL遺伝子(CXCL1、6、8)発現が上昇し、セラストロール(NFκB経路阻害剤)処置で、CXCL発現は減少し、TNFαの促進効果を阻止された。また、LSECへのCXCL1添加で好中球の接着が上昇した。これらのことは、LSECがヒト肝臓におけるCXCL発現の重要な供給源であり、TNFα/NF-κB情報伝達で調節されていることを示唆している。さらに、4C-seq法による解析でTNFα調節下でCXCL1、6、8発現を調節しているSEが同定された。このSEではBRD4[クロマチン関連タンパク質のBETタンパク質ファミリー]結合が多く、NF-κBのBRD4への結合が示された。dCas9-KRAB仲介性エピゲノム編集やBETタンパク質の薬理的阻害(iBET151、UMN627)でCXCL発現が減少し、NF-κBとBRD4結合の関与が示された。また、AHモデルマウスで、肝Cxcl1とCxcl2発現増加、好中球浸潤増加、脂肪変性、切断型カスパーゼ-3の増加が生じ、これらはiBET151投与で改善され、アポトーシス経路の活性化が抑制された。</p> <p><b>結論:</b>本研究は、肝細胞でCXCL CmkのSEがCXCL遺伝子座の上流に局在していて、Cmk発現を誘導することで炎症情報を伝播していることを示し、また、AH治療でのSE機能の薬理的抑制(BET阻害)の有効性を示している。</p> |        |                |