

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	21-229	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
The role of SHP/REV-ERB $\alpha$ /CYP4A axis in the pathogenesis of alcohol-associated liver disease. アルコール性肝疾患の病理における SHP/REV-ERB $\alpha$ /CYP4A 系の役割		
<b>執筆者</b>		
Yang Z, Smalling RV, Huang Y, Jiang Y, Kusumanchi P, Bogaert W, Wang L, Delker DA, Skill NJ, Han S, Zhang T, Ma J, Huda N, Liangpunsakul S.		
<b>掲載誌</b>		
JCI Insight. 2021; 6(16):e140687. doi: 10.1172/jci.insight.140687.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール性肝疾患 ALD、概日時計、CYP4A、SHP、REV-ERB $\alpha$		34423788
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b>アルコール性肝疾患 (ALD) は、アルコール性脂肪症、脂肪性肝炎、肝硬変を含む一連の病理組織的变化を示す。アルコール過剰摂取に対する初期の応答は、肝細胞での脂質蓄積である。CYP4A で代謝された中鎖脂肪酸と長鎖脂肪酸の脂質<math>\omega</math>-ヒドロキシル化は脂肪酸代謝の別経路であり、<i>Cyp4a</i> 遺伝子の阻害で肝脂肪症と線維化が抑制されることが報告されている。しかし、ALD 病因における CYP4A の分子機序は検討されていない。一方、ALD の病因の 1 つに概日時計機構の障害がある。The CLOCK:BMAL1 二量体は、ROR<math>\alpha</math>/<math>\beta</math>と REV-ERB<math>\alpha</math>/<math>\beta</math>の転写を仲介している相互接続ループの転写開始に関与している。概日時計機構の障害 (REV-ERB の調節不全) が血清トリグリセリドを上昇し、肝脂肪症を引き起こすことが報告されている。また、REV-ERB<math>\alpha</math>は SHP (small heterodimer partner、核内受容体) の調節を受けている。これらのことから、SHP は肝概日時計の重要な調節因子であり、アルコールの肝への効果へ関与することが推測される。本研究は、ALD の病因における SHP、REV-ERB<math>\alpha</math>、CYP4A の役割について検討した。</p> <p><b>方法:</b>ALD 患者肝臓試料、<i>Shp</i> 欠損マウス (<i>Shp</i><sup>-/-</sup>) と <i>Rev-Erb<math>\alpha</math></i> 欠損マウス (<i>Rev-Erb<math>\alpha</math></i><sup>-/-</sup>) を使用した (対照: WT)。また、<i>in vitro</i> の実験にはマウスから調製した初代培養肝細胞、HEK293T 細胞、Hepa 1 を使用した。マウスへの多量エタノール投与は Gao-binge 法で [NIAAA モデル] で行い、肝臓組織を採取して RNA-seq 解析を行った。REV-ERB<math>\alpha</math> 作動薬 (SR9009、10 mg/kg/日) または CYP4A 拮抗薬 (HET0016、5 mg/kg/日) はエタノール投与期間中に腹腔内投与した。SHP と REV-ERB<math>\alpha</math> の相互作用は近接ライゲーションアッセイ (PLA) で、REV-ERB<math>\alpha</math> と <i>Cyp4a</i> 遺伝子の結合は ChIP アッセイで、機能的作用はルシフェラーゼレポーターアッセイ解析した。mRNA は qPCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p><b>結果:</b>エタノール負荷で、肝 <i>Cyp4a10</i> と <i>Cyp4a14</i> 発現は、WT で増加したが、<i>Shp</i><sup>-/-</sup> では変化なかった。また、ALD 患者肝臓で <i>Cyp4a</i> 遺伝子の発現が増加していた。ChIP アッセイとプロモーターアッセイは、REV-ERB<math>\alpha</math> は <i>Cyp4a10</i> と <i>Cyp4a14</i> の転写抑制因子であることを示した。さらに、<i>Rev-Erb<math>\alpha</math></i><sup>-/-</sup> 肝細胞で、<i>Cyp4a</i> 遺伝子と脂肪蓄積の誘導が生じた。SR9009 あるいは HET0016 で、エタノールによる <i>Cyp4a</i> 誘導が抑制され、アルコール性脂肪症が阻止された。</p> <p><b>結論:</b>本研究は、ALD の病因における SHP/REV-ERB<math>\alpha</math>/CYP4A 系 [SHP<math>\rightarrow</math>REV-ERB<math>\alpha</math><math>\rightarrow</math>CYP4A] の役割と、概日リズム経路とアルコール性肝障害を連関している機序について示した。REV-ERB<math>\alpha</math> あるいは CYP4A は ALD 治療標的として有効であることが示唆される。</p>		