

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-203	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Liver regeneration and ethanol detoxification: A new link in YAP regulation of ALDH1A1 during alcohol-related hepatocyte damage. 肝再生とエタノール解毒の新たな連関:アルコール関連肝細胞障害におけるALDH1A1のYAPによる調節		
<b>執筆者</b>		
Zhou J, Sun C, Yang L, Wang J, Jn-Simon N, Zhou C, Bryant A, Cao Q, Li C, Petersen B, Pi L.		
<b>掲載誌</b>		
FASEB J. 2022; 36(4):e22224. doi: 10.1096/fj.202101686R.		
<b>キーワード</b>		PMID:
アルコール、肝再生、肝障害、ALDH1A1、YAP、四塩化炭素		35218575
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b>アルコール(Alc)の乱用は、肝脂肪症や肝炎、肝線維症、肝硬変など Alc 関連肝疾患(ALD)の原因となり、エタノール(EtOH)による肝毒性や関連した肝再生障害の分子機序の理解がALDの治療的介入のために必須である。Hippo経路[細胞増殖やアポトーシス、幹細胞自己複製、器官サイズの調節に関与]の主要なエフェクターである YAP(yes-associated protein)は、組織サイズや幹細胞自己複製、組織再生の制御に関与している。YAPの活性化で肝虚血-再灌流障害での肝障害や線維症が抑制されることや、Alc性肝炎患者肝臓で YAPの調節不全が示されている。これらのことから、本研究は、Alc依存症患者肝臓やEtOH負荷マウス肝臓でのYAPの発現について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b>雌性 C57Bl6 マウスと <i>Yap1</i> 肝細胞特異的欠損(KO)マウスを作成して使用した。EtOHは5%EtOH Lieber-DeCarli 液体飼料を10日間投与し、11日目に5g/kg EtOHを強制経口投与した。また、肝障害と肝再生の検討には、EtOH飼料(2%v/v、4日間)と四塩化炭素(CCl<sub>4</sub>、1μL/kg、腹腔内投与)(EtOH/CCl<sub>4</sub>)をマウスへ投与して行った。ヒトの実験では、ALD患者肝臓組織を使用した。mRNAはRT-PCR法で測定し、RNA-Seq法で解析した。肝毒性は、肝臓のMDA、ROS産生、アセトアルデヒド、低酸素を測定して評価した。タンパク質と遺伝子の会合はルシフェラーゼレポーターアッセイおよび <i>in vivo</i> 生物発光イメージング法で解析した。</p> <p><b>結果:</b>ALD患者肝臓で YAP発現の増加と活性化が認められた。また、細胞核での YAPの蓄積は、慢性過剰 Alc投与あるいは EtOH/CCl<sub>4</sub>投与後のマウス肝臓でも観察された。<i>Yap1</i> KOマウスの EtOH/CCl<sub>4</sub>肝障害で、肝出血、広範な肝壊死、酸化ストレスの増加、低酸素状態、Ctgf[結合組織増殖促進因子]が豊富な微小環境への CD11b<sup>+</sup>炎症性細胞の大量の浸潤が見られ、YAPの低下は肝障害後肝再生で肝細胞の増殖や前駆細胞関連遺伝子制御に影響することが示された。<i>Yap1</i> KOマウス障害肝の全ゲノムトランスクリプトーム解析の結果、低酸素と細胞外マトリックス(ECM)再構築に関与する遺伝子発現が増加し、一方、肝再生や前駆細胞活性化、EtOH解毒に関連する遺伝子発現は低下していた。YAPの標的として <i>Acetaldehyde dehydrogenase (Aldh) 1a1</i> 遺伝子が同定され、ヒトALDH1A1遺伝子のEtOH/CCl<sub>4</sub>マウス肝臓への異所性発現で、EtOH/CCl<sub>4</sub>肝障害後の肝再生が増加し、肝細胞壊死や酸化ストレス、ECM再構築、炎症が減少した。</p> <p><b>結論:</b>本研究の結果は、YAPはAlc関連肝障害での肝臓修復で重要であることを示している。YAPによるALDH1A1の制御は、肝再生と解毒の新たな連関を示し、YAPによるALDH1A1の制御を理解することは、肝再生障害やALDの進展におけるEtOH肝毒性を改善で有益である。</p>		