

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-205	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Chronic alcohol exposure induces hepatocyte damage by inducing oxidative stress, SATB2 and stem cell-like characteristics, and activating lipogenesis. 慢性アルコール曝露は酸化ストレスや SATB2、幹細胞様特徴を誘導し、脂質生合成を活性化することで肝細胞の障害を生じる		
執筆者		
Yu W, Ma Y, Shrivastava SK, Srivastava RK, Shankar S.		
掲載誌		
J Cell Mol Med. 2022; 26(7):2119-2131. doi: 10.1111/jcmm.17235.		
キーワード		PMID:
アルコール、肝細胞がん、がん幹細胞、SATB2、脂肪症、Wnt		35152538
要旨		
<p>目的: アルコールは肝細胞がん(HCC)の危険因子であるが、しかし、慢性アルコール消費の HCC への関連は十分に理解されていず、エタノールが HCC の進展を導く、肝細胞の障害/悪性形質転換を誘導する分子機序は不明である。SATB2[核マトリックス結合領域に特異的に結合する DNA 結合タンパク質であり、転写調節とクロマチンリモデリングに関与]遺伝子は、哺乳類の正常な発達に必要なとされるが、正常肝細胞では発現していない。SATB2 が細胞多様性維持因子や細胞成長、幹細胞の特徴を制御する転写因子を調節していることが示唆されている。このことから、SATB2 遺伝子の不適切な活性化が細胞悪性形質転換の原因になっている可能性がある。しかし、エタノールによる肝細胞の形質転換/障害での SATB2 の役割は不明である。本研究は、ヒト正常肝細胞障害(悪性形質転換)に対する慢性エタノール曝露の効果について検討を加えた。</p> <p>方法: ヒト正常肝細胞と HEK-293 細胞を使用した。SATB2 と遺伝子の相互作用は ChIP アッセイで解析した。活性酸素は 8-OHdG を測定して評価した。mRNA は qRT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果: 肝細胞の <i>in vitro</i> 慢性エタノール曝露(100 mM、2 週間)で、形質転換肝細胞と類似の変化(コロニー様構造、接触阻害の消失、非配向成長)が誘導された。これらの障害肝細胞は高レベルの活性酸素種(ROS)を含み、SATB2 遺伝子の誘導が示された。また、障害肝細胞はがん幹細胞(CSC)の表現型(幹細胞マーカーの CD133、CD44、CD90、EpCAM、AFP、LGR5 と多様性維持因子の Sox-2、POU5F1/Oct4、KLF-4 の発現)を獲得していた。エタノール曝露は Oct4 および SOX-2 と共同して機能する Nanog[多様性維持転写因子]を誘導し、EMT(上皮間葉転換)関連転写因子(Snail、Slug、Zeb1)と N-カドヘリンの発現を増加し、E-カドヘリン発現を抑制した。さらに、エタノールは Bcl-2、Nanog、c-Myc、Klf4、Oct4 のプロモーター領域への SATB2 の動員を亢進した。また、エタノールは Wnt/TCF-LEF1 経路を活性化し、その標的(Bcl-2、Cyclin D1、AXIN2、Myc)を誘導した。エタノールは肝脂肪症や SREBP1 転写を誘導し、SREBP1c、ACAC、ACLY、FASN、IL-1β、IL-6、TNF-α、GPC3、FLNB、p53 の発現を変化させた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、慢性アルコール消費は肝細胞での炎症性環境の生成、SATB2 や幹細胞様特徴の誘導、細胞脂肪蓄積の促進によって正常肝細胞を障害することで、HCC の進展に関与していることを示唆している。</p>		