

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-221	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Male-specific activation of lysine demethylases 5b and 5c mediates alcohol-induced liver injury and hepatocyte dedifferentiation. リジン脱メチル化酵素 5b と 5c の雄性特異的活性化はアルコールによる肝障害と肝細胞脱分化を仲介する		
<b>執筆者</b>		
Schonfeld M, Averilla J, Gunewardena S, Weinman SA, Tikhanovich I.		
<b>掲載誌</b>		
Hepatology. 2022; 6(6):1373-1391. doi: 10.1002/hep4.1895.		
<b>キーワード</b>		PMID:
アルコール性肝疾患、ヒストン脱メチル化酵素、KDM5、性差、HNF4A		35084807
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b>アルコール関連肝疾患(ALD)はアルコールに関連した死亡の主要原因となっており、遺伝子要因と環境要因によって影響される。ALD に対する性差が報告されているが、しかし、ALD 発症における性差については良く分かっていない。本研究は、アルコール曝露された肝臓での性特異的経路について検討した。</p> <p><b>方法:</b>雄性(MM)および雌性(FM) C57BL/6J マウスを使用し、エタノールは Lieber-DeCarli 液体飼料(エタノール 4.8%)で 3-5 週間投与した。マウスのヒストン H3 リジン K4 特異的リジン脱メチル化酵素の <i>Kdm5b</i> と <i>Kdm5c</i> 遺伝子の欠損は、RNA 干渉(shRNA)で行った。エタノール処置後、マウスから肝臓組織を採取し、肝細胞を調製して各解析を行った。一部の実験にはヒト肝臓組織と Huh 7 細胞を使用した。肝細胞の遺伝子発現は単一細胞 RNA-Seq 法(scRNA-Seq)で、タンパク質と遺伝子の相互作用は ChIP-seq 法で解析した。肝細胞のタンパク質発現は免疫蛍光組織化学法とウェスタンブロット法で解析した。mRNA は RT-PCR 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b>エタノール負荷後のマウス肝臓の scRNA-Seq 解析の結果、脂質代謝や肝細胞分化に関連した経路など、アルコールで誘導されるいくつかの雄性特異的経路が見出された。バイオインフォマティクス解析の結果から、エピジェネティック調節で重要な役割を果たしているヒストン H3 リジン K4 特異的リジン脱メチル化酵素の KDM5B と KDM5C が、アルコール効果の性差(MM での活性化)に寄与していることが示唆された。アルコール負荷 MM で、KDM5B と KDM5C は肝細胞核因子 4 遺伝子(<i>Hnf4a</i>)の発現抑制、肝細胞脱分化、脂肪酸生合成の増加に関与していた。この MM での効果は、<i>Hnf4a</i> や他の遺伝子プロモーターへのアルコールによる KDM5B と KDM5C の動員で仲介されていることが示された。しかし、雌性マウスでこれらは認められなかった。MM の <i>Kdm5b</i> と <i>Kdm5c</i> 遺伝子の欠損、あるいは、肝細胞の KDM 阻害薬処置は、アルコールによる脂肪蓄積を阻止し、<i>Hnf4a</i> や肝細胞分化遺伝子のレベルを回復した。さらに、MM での <i>Kdm5b</i> 欠損は、<i>Hnf4a</i> の発現増加を介して肝細胞がんの発症を防ぎ、腫瘍細胞の増殖を抑制した。</p> <p><b>結論:</b>本研究の結果は、アルコールは、MM で特異的に KDM5 脱メチル化酵素(KDM5B と KDM5C)を活性化し、アルコールによる肝細胞脱分化と腫瘍発達を促進することを示し、KDM5B と KDM5C は ALD 進展における性差に寄与することを示唆している。</p>		