

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-260	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Knockout of secretin ameliorates biliary and liver phenotypes during alcohol-induced hepatotoxicity. セクレチンの欠損はアルコールによる肝毒性での胆管性および肝臓性障害を改善する		
執筆者		
Kyritsi K, Wu N, Zhou T, Carpino G, Baiocchi L, Kennedy L, Chen L, Ceci L, Meyer AA, Barupala N, Franchitto A, Onori P, Ekser B, Gaudio E, Wu C, Marakovits C, Chakraborty S, Francis H, Glaser S, Alpini G.		
掲載誌		
Cell Biosci. 2023; 13(1):5. doi: 10.1186/s13578-022-00945-w.		
キーワード		PMID:
アルコール、胆管細胞老化、胆管増生、脂肪性肝疾患、脂質生合成		36624475
要旨		
<p>目的: アルコール性肝疾患(ALD)は、胆管増生(DR, ductular reaction)や肝臓炎症、脂肪症、線維症、肝硬変で特徴付けられる。胆管細胞でのみ発現しているセクレチン(Sct)/セクレチン受容体(SR)系は、胆汁うっ滞での肝臓の状態やDRの調節に関与していることが示唆されている。さらに、Sct/SR/miR-125b系が胆管老化、DR、肝細胞障害を調節していることが示されている。これらのことから、本研究は、ALDで発現する変化(表現型)に対するSct情報(Sct/SR/miR-125b系)の役割についてALDモデルマウスとヒト肝臓試料で検討を行った。</p> <p>方法: C57BL/6J(WT)マウスとSct欠損(Sct^{-/-})マウスを使用した。一部の実験にはアルコール性肝硬変患者肝臓試料(ACPS)を使用した。マウスへはLieber-DeCarli液体飼料(5%エタノール)8週間と5mg/kgエタノール(EtOH)を1回/週、投与し、その後、血清、肝臓組織、胆管細胞を採取して解析を行った。Sct、SR、CFTRは免疫組織化学法とELISA法で、SctとSRのmRNAはqPCR法で測定した。DRはCK19を指標に、また、肝細胞老化は老化関連β-ガラクトシダーゼ(SA-β-gal)を指標として評価した。肝炎症は、F4/80、CD68、CxCL1、MPOの発現から解析した。Cyp4a、Cyp4a11/22、脂肪酸伸長酵素Elov11は免疫組織化学法で、miR-125b、胆汁酸合成酵素(Cyp27a1、Cyp8b1、Cyp7b11)、胆汁輸送体(Bsep、NTCP、OSTa)はqPCR法で測定した。肝血管新生はVEGF-A、CD31、Robo1、Slit2の発現で評価した。</p> <p>結果: EtOH投与WTマウスで(WT-EtOH)で、胆管および肝臓障害が増加したが、miR-125b発現は減少した。EtOH負荷Sct^{-/-}マウス(Sct^{-/-}-EtOH)では、これらの変化(肝障害、脂肪肝、肝線維症)が改善された。WT-EtOHで、胆管細胞と肝細胞でのCyp4a発現が増加したが、Sct^{-/-}-EtOHでは低下した。また、ACPSではSct、SR、CFTR、AE2、Cyp4a11/22、Elov11の発現が増加していた。WT-EtOHで、肝臓のSct、SR、CFTR、Cyp27a1、Cyp8b1、Cyp7b1、Bsep、NTCP、Ostaが増加したが、これらはSct^{-/-}-EtOHでは減少していた。さらに、Sct^{-/-}-EtOHではWT-EtOHと比べて、DRと胆管老化および肝細胞老化が低下し、肝炎症が抑止された(マクロファージと好中球の浸潤の低下)。肝血管新生はWT-EtOHおよびACPSで増加し、Sct^{-/-}-EtOHでは減少していた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、肝細胞機能に対するEtOHの直接的効果に加えて、エタノールによるSct依存性胆管細胞変化が、肝線維症や脂質合成、結果として肝細胞脂肪症に寄与していることを示している。Sct/SR系の変化は、DR/胆管系老化や肝線維症を修飾し、肝細胞脂肪合成/脂肪症および肝血管新生の調節で重要であると考えられる。Sct/SR情報を標的とする介入は、ALDの表現型を改善する上で重要である。</p>		