

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-261	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Catecholamine induces Kupffer cell apoptosis via growth differentiation factor 15 in alcohol-associated liver disease. アルコール関連肝疾患でカテコールアミンは増殖分化因子 15 を介してクッパー細胞のアポトーシスを誘導する		
執筆者		
Kim HH, Shim YR, Choi SE, Kim MH, Lee G, You HJ, Choi WM, Yang K, Ryu T, Kim K, Kim MJ, Woo C, Chung KPS, Hong SH, Eun HS, Kim SH, Ko G, Park JE, Gao B, Kim W, Jeong WI.		
掲載誌		
Exp Mol Med. 2023; 55(1):158-170. doi: 10.1038/s12276-022-00921-x.		
キーワード		PMID:
アルコール関連肝疾患 ALD、クッパー細胞、カテコールアミン、GDF15		36631664
要旨		
<p>目的: 肝臓は腸に由来する多くの物質の代謝に働いている。それゆえ、毒性食物や病原体、傷害関連分子パターン、腸管/微生物叢由来の神経伝達物質などの有害な侵襲に対して自身を守るように発達していると考えられている。敗血症やアルコール関連肝疾患 (ALD)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) で、血液カテコールアミン (CA) の増加と、これらの疾患への関与が報告されている。しかし、腸管由来の CA の肝臓恒常性に対する効果は分かっていない。慢性的なアルコール消費は、しばしば肝脂肪症を生じるが、リポポリサッカライド (LPS) の肝流入の増加にも関わらずクッパー細胞 (KC) の重篤な炎症は稀にしか生じない。このことは、まだ不明な耐性機序が存在することを示唆している。LPS に加えて、肝臓は門脈を介して、いくつかの腸管由来神経伝達物質に影響されるが、ALD での KC に対する CA の効果は明らかになっていない。本研究は、慢性アルコール曝露における炎症性 KC に対する CA の調節的役割について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウス (WT) と $\beta 1/\beta 2$-アドレナリン受容体欠損マウス (DKO) を使用した。マウスへ 5% エタノール Lieber-DeCarli 液体飼料を 8 週間投与し、肝臓を採取後、肝細胞と KC を分離して解析を行った。KC 機能はフローサイトメリー法で、遺伝子変化はシングルセル RNA-seq で解析した。増殖分化因子 15 (GDF15) は ELISA 法で測定した。mRNA は qCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。肝臓組織は免疫組織化学法で評価した。</p> <p>結果: マウスへの慢性エタノール負荷で、盲腸、門脈血、肝組織の CA レベルは増加した。増加した CA は $\beta 2$-アドレナリン受容体 (ADRB2) を発現している静脈周囲の肝細胞で CYP2E1 のミトコンドリア転移を誘導し、GDF15 の産生を増加した。増加した GDF15 は隣接した炎症性 KC での ADRB2 発現を増加し、CA/ADRB2 仲介性アポトーシスを促進した。KC のシングルセル RNA-seq で、慢性エタノール摂取後の <i>Adrb2</i> とアポトーシスの遺伝子発現増加が確認された。<i>Adrb2</i> あるいは肝 <i>Gdf15</i> の遺伝子除去で、アルコール関連炎症を増悪する静脈周辺領域の KC アポトーシスが減少した。これらと一致して、KC アポトーシスの増加を伴った初期 ALD 患者の血液、糞便の CA レベルと静脈周囲 GDF15 発現の増加が認められた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、CA/GDF15 系が KC アポトーシスで重要な役割を果たしているという、ALD に対する新たな防御機構を示し、アルコールが仲介する病原体攻撃に対して肝臓保護をもたらす腸管-肝臓間の新たな神経-代謝-免疫系を同定するものである。</p>		