

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-264	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Arginine methylation of integrin alpha-4 prevents fibrosis development in alcohol-associated liver disease. インテグリン $\alpha$ -4 のアルギニンメチル化はアルコール関連肝疾患での線維症の進展を阻止する		
<b>執筆者</b>		
Schonfeld M, Villar MT, Artigues A, Weinman SA, Tikhanovich I.		
<b>掲載誌</b>		
Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2023;15(1):39-59. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.09.013.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール性肝障害 ALD、PRMT6、炎症、インテグリン $\alpha$ -4、マクロファージ		36191854
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> アルコール関連肝疾患 (ALD) は脂肪症、脂肪性肝炎、線維症、肝硬変など一連の障害から成る。蛋白質アルギニンメチル基転移酵素 6 (PRMT6) はアルギニン残基のモノメチル化および非対称 (不斉) ジメチル化を触媒する酵素であり、PRMT6 はヒストンをメチル化することが報告されている。一方、PRMT6 は非ヒストンタンパク質もメチル化するが、その基質は限られている。その基質の限定性にも関わらず、多くの細胞過程への PRMT6 の関与が報告されている。肝細胞癌 (HCC) では PRMT6 の減少と HCC 侵襲性が相関し、HCC の腫瘍形成能力に寄与していることが示されている。本研究は、肝機能の新たな調節因子である PRMT6 の ALD 進展における役割について検討を行った。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6J マウス (WT) と <i>Prmt6</i> 欠損マウス (<i>Prmt6</i>-KO) を使用した。また、ヒト肝硬変肝臓試料を使用した。マウスへは Lieber-DeCarli 液体飼料 (5% エタノール) を 4 週間あるいは 40% 高脂肪飼料 (Western diet) と 1-20% エタノールを 16 週間投与した。マウスから肝臓を調製し、解析を行った。サイトカインは ELISA 法で測定し、肝臓組織は免疫組織化学法と免疫蛍光組織化学法で評価した。肝 mRNA は RNA-seq 法で、アポトーシスは TUNEL 法で測定した。PRMT6 によるメチル化の標的は Tandem Mass Tag 質量分析法 (TMT-MS) で解析した。mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> 二種類の ALD モデルマウスで、<i>Prmt6</i> 遺伝子発現が低下し、その減少は肝障害が重篤なほど大きかった。また、ヒト肝臓試料でも PRMT6 発現と疾患重篤度の負の相関が認められた。<i>Prmt6</i>-KO は 1 年後に肝線維症を自然発症し、高脂肪飼料あるいはチオアセトアミド [肝線維化誘発剤] の処置後、線維症はさらに進展したが、肝脂質蓄積や肝障害での影響はなかった。肝 PRMT6 は主としてマクロファージや内皮細胞に発現している。<i>Prmt6</i>-KO で KO マクロファージの WT マクロファージによる一時的置換処置で、線維化情報 (<i>Tgfb1</i>, <i>Colla1</i>, <i>Timp1</i>) が低下し、線維化の進行が阻止された。TMT-MS 解析の結果、PRMT6 はインテグリン (ITG) <math>\alpha</math>-4 のアルギニン 464 のメチル化を介して線維化促進性情報を低下させていることが示された。ITG <math>\alpha</math>-4 は主としてマクロファージ由来の浸潤単球で発現している。浸潤単球で発現している <i>Ccr2</i> の阻害剤 RS504393 の処置 (肝臓への浸潤の阻止) で、<i>Prmt6</i>-KO での <i>Tgfb1</i> や <i>Colla1</i> の増加が阻止され、肝線維化進展が低下した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、アルコールによる <i>Prmt6</i> の損失が ITG メチル化の減少とマクロファージの線維化促進性情報の増加を介して、アルコール関連線維化進展に寄与していることを示唆している。PRMT6 やその下流情報 (ITG) を標的とする介入は、肝線維化を防ぐ治療戦略として有望である。</p>		