

研究・調査報告書

| 分類番号 | 報告書番号 | 担当 |
|---|--------|----------------|
| B-540 | 22-277 | 元高崎健康福祉大学 八田慎一 |
| 題名(原題/訳) | | |
| Targetable Brg1-CXCL14 axis contributes to alcoholic liver injury by driving neutrophil trafficking. 治療標的候補の Brg1-CXCL14 系は好中球の組織移動を誘導してアルコール性肝障害に関与している | | |
| 執筆者 | | |
| Li N, Liu H, Xue Y, Xu Z, Miao X, Guo Y, Li Z, Fan Z, Xu Y. | | |
| 掲載誌 | | |
| EMBO Mol Med. 20238; 15(3):e16592. doi: 10.15252/emmm.202216592. | | |
| キーワード | | PMID: |
| アルコール性肝障害 ALD、好中球移行、Brg1、CXCL14、転写調節 | | 36722664 |
| 要旨 | | |
| <p>目的: 肝硬変や肝細胞癌などの慢性肝疾患による死亡の 1/4 の原因はアルコール性肝障害 (ALD) である。しかし、これまでの ALD 患者の治療介入選択の進展には限界があり、ALD 発症機序の詳細な理解が必要とされる。肝臓恒常性は免疫細胞の種類で影響を受ける。好中球 (Neu) は生理的状态では肝臓にほとんど存在しないが、ALD 患者では Neu の肝臓への浸潤が生じ、予後不良との関連が示されている。過剰エタノール (EtOH) で Neu は炎症促進性仲介因子やタンパク質分解酵素、ROS を産生して肝細胞障害を生じ、Neu の ALD 発症促進的な役割が示唆されている。しかし、Neu の組織への移行で働いている転写調節は分かっていない。Brg1 は SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体の構成成分で、マウスの肝細胞特異的 Brg1 除去が肝臓病理状態を改善することが報告されている。本研究は、ALD 発症機序における Brg1 の関与と ALD 治療介入での意義について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウス、肝細胞に特異的な Brg1 欠損マウス (Brg1^{LKO}) と Brg1 導入マウス (Brg1^{LKI})、HepG2 細胞、ならびに、ヒト ALD 患者肝臓試料を使用した。マウスへは Gao-binge 投与方法 [NIAAA モデル] で EtOH を投与した (ALD マウスモデル)。CXCL14 の発現抑制は RNA 干渉 (shRNA) で行った。肝臓 Neu はフローサイトメリー法で解析した。Brg1 と CXCL14 遺伝子の相互作用は ChIP アッセイで、Neu の走化性は Boyden chamber transwell 法で、肝細胞 RNA 発現は RNA-seq 法で解析した。CXCL14 は ELISA 法で、mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウェスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: Brg1 発現が ALD マウス、EtOH 処置 HepG2 細胞、ヒト ALD 試料で上昇していた。Brg1^{LKO} では WT と比べて、EtOH による炎症促進性仲介因子の発現が減少し、肝障害が軽減した。一方、Brg1^{LKI} では、EtOH による肝障害が増強された。これらは、マウス肝細胞の Brg1 操作で ALD 表現型が変化することを示している。EtOH 投与 Brg1^{LKO} の肝臓では Ly6G⁺ Neu の肝浸潤が抑制され、EtOH 処置 (<i>in vitro</i>) Brg1^{LKO} 肝細胞では、WT 肝細胞と比べて、Neu の走化性が低かった。RNA-seq 分析で Brg1 の潜在的標的として CXCL14 が同定された。CXCL14 の発現抑制は ALD 関連症状を軽減し、一方、過剰発現はこれを亢進した。小分子化合物 PFI-3 による Brg1 の薬理的阻害、あるいは CXCL14 受容体拮抗薬で、マウスの ALD 症状は軽減された。ALD 患者肝臓試料で Brg1 発現、CXCL14 発現、Neu 浸潤の間で正の相関が認められた。</p> <p>結論: 本研究は、これまでに認識されなかった Brg1-CXCL14 系の ALD 発症機序における役割を明らかにした。本研究の結果は、ALD 治療介入で Brg1-CXCL14 系を標的とする有効性を示すものである。</p> | | |