

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-211	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳) Protective role of 17 β -estradiol in alcohol-associated liver fibrosis is mediated by suppression of integrin signaling. アルコール関連肝線維症における 17 β -エストラジオールの防御的役割はインテグリン情報の抑制によって仲介されている		
執筆者 Nataraj K, Schonfeld M, Rodriguez A, Tikhanovich I.		
掲載誌 Hepatol Commun. 2024; 8(5):e0428. doi: 10.1097/HC9.0000000000000428.		
キーワード アルコール性肝障害、エストロゲン、PRMT6、高脂肪食、インテグリン		PMID: 38704651
要旨 目的: アルコール(Alc)関連肝疾患は、食事や性のような遺伝的要因と環境的要因で調節されている複雑な疾病である。高脂肪食と Alc 消費の組合せは肝疾患の進展に相乗的な効果をもたらす。女性性ホルモンのエストロゲン(Est)は高脂肪食で生じる肝疾患から女性を防御することが知られている。一方、いくつかの臨床研究で Est レベルの上昇が Alc 性肝障害に関与していることが報告されている。この矛盾は Alc 曝露のような環境要因の違いによると考えられる。Est とタンパク質アルギニンメチル化との相互作用は良く知られており、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ 6(PRMT6)はアルギニンの脱メチル化に関与する酵素である。本研究は、高脂肪食と Alc 消費の組合せで生じる肝疾患に対する Est の役割を、PRMT6 との関連を含めて検討した。 方法: PRMT6 欠損 (<i>Prmt 6-KO</i>) 雌性マウスと WT マウスを使用した。女性ホルモンの影響の検討には、卵巣摘出(OVX) 処置雌性マウスを使用した。マウスへは高脂肪食(WD)と Alc(20%)を 18 週間負荷した。マウスから肝臓を採取し、プロテオーム解析はタンデム質量タグ-質量分析(TMT mass spectrometric analysis) [安定同位体標識でタンパク質をラベルし、質量分析で解析]と GO エンリッチメント解析で行った。肝臓組織は免疫組織化学法で評価した。一部の実験はマウスから調製した腹膜マクロファージを使用した。mRNA は RT-PCR 法で測定した。 結果: OVX 処置雌性マウスの結果から、女性ホルモンは WD/Alc 負荷で生じた体重増加、肝脂肪症、肝障害、肝線維症からマウスを防御することが示された。OVX で生じる肝プロテオーム変化は <i>Prmt 6-KO</i> マウスで生じる変化と相関していた。マクロファージの Est 処置で、用量依存性に <i>Prmt 6</i> 発現が増加した。また、OVX 処置と <i>Prmt 6-KO</i> マウスでの結果から、OVX による体重増加、肝脂肪症、肝障害は PRMT6 依存性であるが、OVX による肝線維症は PRMT6 非依存性であることが示された。プロテオーム解析と遺伝子発現解析は、Est 情報はインテグリン(ITG)経路のいくつかの成分の発現を抑制することを示し、PRMT6 レベルとは非依存的に、ITG による炎症促進性遺伝子(<i>Tnf</i> , <i>Il6</i>)と線維症促進性遺伝子(<i>Tgfb1</i> , <i>Colla1</i>)の発現が低下していた。Arg-Gly-Asp ペプチドによるマウスの ITG 情報の阻害は、炎症促進性ならびに線維症促進性遺伝子発現を低下させた。このことは、Est による ITG の抑制は線維症の進展に対して保護的であることを示唆している。 結論: 本研究の結果は、Est 情報は、Alc と高脂肪食の組み合わせで生じる肝疾患から、 <i>Prmt6</i> の発現増加と ITG 情報の抑制を通じてマウスを防御することを示している。本研究は、現在いくつかの ITG 標的療法が試みられているが、ALD の ITG 標的療法では Est と PRMT6 レベルを考慮に入れるべきであることを示唆している。		