

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-212	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p>A patient-based iPSC-derived hepatocyte model of alcohol-associated cirrhosis reveals bioenergetic insights into disease pathogenesis.</p> <p>患者を基にした iPSC 由来肝細胞のアルコール関連肝硬変モデルは疾患発症機序での成体エネルギーの役割を明らかにする</p>		
執筆者		
Mukhopadhyay B, Marietta C, Shen PH, Oiseni A, Mirshahi F, Mazzu M, Hodgkinson C, Winkler E, Yuan Q, Miranda D, Kunos G, Sanyal AJ, Goldman D.		
掲載誌		
Nat Commun. 2024; 15(1):2869. doi: 10.1038/s41467-024-47085-y.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝硬変、iPSC、細胞モデル、ミトコンドリア、脂肪滴、PNPL3		38693144
要旨		
<p>目的: 多量飲酒者の 20%のみでアルコール性肝硬変(AC)を発症し、代謝や炎症、情報伝達、腸内細菌叢、遺伝的変異などでの違いが AC の病因に関連づけられている。しかし、この個人間変動の基礎となる機序は十分に理解されていない。アルコール性肝疾患(ALD)と非アルコール性脂肪性肝疾患の動物モデルでの研究は、それぞれの状態の発症機序の理解をもたらしたが、しかし、成体エネルギーや遺伝的側面の異種間での差異が結果の解釈を限定的なものにしている。このことから、調整されたヒトでの実験モデルが必要とされる。本研究は、ALD の肝細胞の役割を理解するため、実験モデルとして AC 患者と健常対照者(HC)から調製した iPSC 由来肝細胞(iHLC)を用い、それらの成体エネルギーとトランスクリプトームでの違いを検討した。</p> <p>方法: AC 患者と HC から血液と肝臓を採取して解析を行った。iHLC は血液単核細胞から iPS 作成用センダイウイルスベクターキットを用いて作成した。肝臓遺伝子発現は RNA-seq と KEGG で解析した。肝臓脂質生成あるいは脂肪酸合成は ³H₂O を使用して測定した。ミトコンドリア(Mit)の酸化リン酸化の指標である酸素消費速度と細胞外酸化速度は Seahorse eXF86 細胞外フラックスアナライザーで解析した。Mit の酸化ストレスは Mit 脂質過酸化をフローサイトメトリー法で測定して評価した。PNPLA3[脂質代謝に関与]の発現抑制は RNA 干渉(siRNA)で行った。</p> <p>結果: AC 患者(AC-iHLC)と HC(H-iHLC)から調製した iHLC は、トランスクリプトームや成体エネルギー、組織学の点で異なり、H-iHLC と比べて、AC-iHLC では脂肪滴(LD)数とサイズの増大、トリグリセリドの増加、Mit 関連 LD などが見られた。これらの発症前指標はステアロイル-CoA 不飽和化酵素の阻害剤アラムコール[脂肪性肝炎抑制]で効果的に回復した。Mit の成体エネルギーで、AC-iHLC では予備呼吸能の低下、ATP 産生の遅延、脂肪酸とグルタミン酸に対する利用率の減弱が生じていた。アルコール性肝硬変のゲノムワイド関連解析(GWAS)で関与が示された遺伝子、<i>MARCI</i> と <i>PNPLA3</i> の局在は AC-iHLC で LD 関連障害および Mit 仲介性酸化障害(脂質過酸化と ROS 産生の増加、抗酸化能力低下)と関連していた。PNPL3 発現の抑制(siRNA)で、Mit の欠損が悪化し、LD 数とサイズの増大が生じた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、AC-iHLC と H-iHLC での Mit 成体エネルギーと LD 形成での違いは、AC 肝細胞に固有なもので、AC の発症で役割を果たしていることを示している: AC-iHLC での酸化障害による Mit 機能の欠損と関連した LD 蓄積の増大は、脂肪代謝の障害が AC の進展につながることを示唆している。</p>		