

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-215	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p>ERRγ-inducible FGF23 promotes alcoholic liver injury through enhancing CYP2E1 mediated hepatic oxidative stress. ERRγ 誘導性 FGF23 は CYP2E1 仲介性肝臓酸化ストレスを介してアルコール性肝障害を促進する</p>		
執筆者		
<p>Jung YS, Radhakrishnan K, Hammad S, Müller S, Müller J, Noh JR, Kim J, Lee IK, Cho SJ, Kim DK, Kim YH, Lee CH, Dooley S, Choi HS.</p>		
掲載誌		
<p>Redox Biol. 2024; 71:103107. doi: 10.1016/j.redox.2024.103107.</p>		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、ERR γ 、FGF23、CYP2E1、酸化ストレス		38479224
要旨		
<p>目的:線維芽細胞増殖因子 23(FGF23)は、内因性 FGF ファミリーの 1 つで、骨細胞から分泌されるホルモンである。病理的状态での肝臓 FGF23 産生が報告されているが、肝 FGF23 の役割は不明である。エストロゲン関連受容体 γ(ERRγ)は核内オーファン受容体で肝臓での FGF23 発現を調節している。肝細胞特異的 ERRγ 欠損や逆作動薬による ERRγ 転写活性抑制で肝 FGF23 産生が減少する。アルコール(Alc)はカンナビノイド受容体 1(CB1R)を介して ERRγ 発現を誘導する。これらのことから、ALD への CB1R-ERRγ-FGF23 系の関与の可能性が推測される。本研究は Alc 性肝疾患(ALD)での肝臓 FGF23 の役割を検討し、その分子機序を明らかにするために行った。</p> <p>方法:Alc 性肝炎患者と健常対照者の肝臓を試料として FGF23 発現を評価した。また、肝臓遺伝子発現情報データベース(GEO)を使用して ALD 患者の遺伝子発現について検索した。動物実験には C57BL/6J マウス(WT)を使用して、肝細胞特異的 CB1R 欠損マウス(CB1R-LKO)、ERRγ 欠損マウス(ERRγ-LKO)、FGF23 欠損マウス(FGF23-LKO)を作成した。マウスへは 4%エタノール(EtOH)Lieber-DeCarli 液体飼料を 6 週間投与した。ERRγ 逆作動薬 GSK5182 は最後の 2 週間に経口投与した。マウスから肝臓を採取し、組織は免疫組織化学法で評価した。FGF23 の転写は RNAscope で解析した。ERRγ 発現抑制は RNA 干渉(shERRγ)で行った。In vitro の実験には Huh7 細胞と AML12 細胞を使用した。FGF23 プロモーターの解析はルシフェラーゼアッセイ(LRA)と ChIP assay で行った。</p> <p>結果:GEO 解析は ALD 患者肝臓での FGF23 および ERRγ 発現の増加を示し、慢性 EtOH 処置マウスでも、肝障害を伴って、肝臓特異的に FGF23 と ERRγ の発現が増加していた。WT の EtOH 処置による ERRγ と FGF23 の発現誘導は、CB1R-LKO では見られなかった。Huh7 細胞の CB1R 作動薬 ACEA の処置で、ERRγ と FGF23 の発現が増加し、この変化は shERRγ や GSK5182 で阻害された。ERRγ-LKO で Alc による FGF23 の増加はなかった。ERRγ と FGF23 との会合は LRA と ChIP assay で確認された。WT の EtOH 処置で肝 CYP2E1 発現が増加したが、これを GSK5182 は阻止し、さらに、Alc による肝障害を改善した。FGF-LKO マウスでは Alc による CYP2E1 誘導が阻害され、肝細胞アポトーシスと酸化ストレスの低下を介して ALD が改善された。</p> <p>結論:本研究の結果は、慢性 Alc 消費で活性化された CB1R で誘導される ERRγ 発現は、肝細胞で肝 FGF23 産生を制御し、そのことで CYP2E1 遺伝子発現に影響を与え、肝障害を促進することを示している。ERRγ は Alc による肝 FGF23 発現の転写調節因子として作用する。本研究の結果は、CB1R-ERRγ-FGF23 系は肝 CYP2E1 の誘導を介して ALD 病理を促進することを示し、FGF23 は ALD 治療の有望な治療標的になると考えられる。</p>		