

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-228	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Alcohol-induced epigenetic changes prevent fibrosis resolution after alcohol cessation in mice resolution. アルコールによるエピジェネティックな変化はアルコール摂取停止後のマウスの回復で肝線維症の回復を阻止する		
執筆者		
Schonfeld M, O'Neil M, Weinman SA, Tikhanovich I.		
掲載誌		
Hepatology. 2024; 80(1):119-135. doi: 10.1097/HEP.0000000000000675.		
キーワード	PMID:	
アルコール関連肝疾患 ALD、肝線維症、KDM5、LXR、エピジェネティック	37943941	
要旨		
<p>目的: アルコール(Alc)関連肝疾患(ALD)は Alc による死亡の主要な原因であり、脂肪症から線維症を伴った脂肪性肝炎や肝硬変へと進行する疾患を含む。ALD の治療介入で最も重要なのは禁酒であるが、飲酒停止後の肝線維症の回復は一律でなく、一部の患者では禁酒しても肝硬変や肝不全に進展する。Alc 禁酒後の線維症の回復は、適切な動物モデルを欠くことから、十分に研究されていない。リジン脱メチル化酵素である KDM5B と KDM5C はヒストン H3 リジン 4 を脱メチル化し、転写抑制を生じる。我々は KDM5B と KDM5C が肝臓での Alc 応答の重要なエピジェネティック調節因子であることを同定した。本研究は、ALD の多様な様相を反映する高脂肪食 + Alc(WDA) 投与マウスを使用して、Alc 関連肝疾患の回復における KDM5 の役割を検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウス、<i>Kdm5b</i> 欠損(KO) マウス、<i>Kdm5c</i> KO マウスを使用した。WDA マウスモデルは高脂肪食(脂肪 43%)と 20% Alc を 20 週間投与して作成した。処置後、肝臓生検を行い、その後 2-8 週間の離脱を行った。<i>Kdm5</i> の欠損は離脱開始時に実施した。<i>In vitro</i> の実験にはマウス初代肝細胞(PHC)を使用した。肝臓組織は免疫(蛍光)組織化学法で評価した。肝臓遺伝子発現は RNA-seq 法で測定し、タンパク質と遺伝子の関連は ChIP 法と IPA Upstream regulator analysis (IPA-URA) で、遺伝子間の関連は GSEA で解析した。肝臓メタボロミクスは UPLC-MS/MS で測定した。細胞のエピジェネティック分析は単一細胞(sc) ATAC-Seq 解析で行った。</p> <p>結果: Alc による肝脂肪症は、Alc 摂取の停止後早期に回復したが、線維症は Alc 曝露の停止後、8 週間まで持続して観察された。肝細胞特異的 <i>Kdm5b</i> KO マウスでは Alc 離脱期での肝線維症の回復が促進され、線維化促進遺伝子(<i>Coll1a1</i>) や炎症関連遺伝子(<i>Tnf</i>, <i>Ccr2</i>) の発現が減少し、MMP9[コラーゲン分解に関与]タンパク質発現が増加した。IPA-URA で KDM5B の標的として核内受容体 LXRα が示され、<i>Kdm5b</i> KO で LXR 標的プロモーター結合が促進された。<i>Kdm5b</i> KO の PHC とマクロファージの共培養で、LXR 標的遺伝子 <i>Abcg1</i>[肝臓への Chol 逆輸送に関与]発現がマクロファージで増加した。scATAC-Seq 解析は、WDA での細胞のエピジェネティックな変化が、回復期では元の状態へ戻ることを示した。<i>In vitro</i> と <i>in vivo</i> の解析から、KDM5 の欠損は、<i>Cyp27a1</i> 発現の誘導によるオキシステロール生合成の増加を介して LXRα 活性を促進することが示された。この活性は肝線維症回復過程で重要であり、LXR 阻害剤による LXR 活性低下で、<i>Kdm5b</i> KO マウスの線維症の回復は妨害された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、禁酒後の肝線維症の不十分な回復には、部分的に、Alc による肝細胞での KDM5 に依存したエピジェネティックな変化(LXR 活性の抑制)によることを示している。肝細胞 KDM5 は CYP27A-オキシステロール-LXR-MMP 系を介して線維症の回復を制御していることが示唆される。</p>		