

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-240	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳) FABP4 deficiency ameliorates alcoholic steatohepatitis in mice via inhibition of p53 signaling pathway. マウスで FABP4 欠損は p53 情報経路の阻害を介してアルコール性脂肪性肝炎を改善する		
執筆者 Xing H, Wu Z, Jiang K, Yuan G, Guo Z, Yu S, He S, Zhong F.		
掲載誌 Sci Rep. 2024;14(1):21135. doi: 10.1038/s41598-024-71311-8.		
キーワード		PMID:
アルコール性脂肪性肝炎、FABP4、p53、バイオインフォマティクス分析		39256510
要旨 <p>目的: アルコール性肝疾患 (ALD) の罹患率は急速に増加している。ALD の最初の徴候は肝臓の生化学的ならびに病理的因子の異常を特徴とする軽度のアルコール性脂肪肝 (AFL) であり、AFL の一部が、より重篤なアルコール性脂肪性肝炎 (ASH) などの肝疾患に進行する。ALD の研究は多いが、その病理は十分には解明されていない。現時点で ALD の治療に効果的な薬物はなく、ALD の治療的介入の進展には新たな治療標的の同定が必要とされる。脂肪酸結合タンパク質 4 (FABP4) は主として脂肪細胞やマクロファージ (MΦ) で発現し、脂肪の移動や代謝の調節に関与しており、代謝と炎症で必須の役割を果たしている。しかし、ASH での FABP4 の役割は分かっていない。本研究は ASH の進行での FABP4 の機能とその基盤となる機序について検討した。</p> <p>方法: アルコール性肝炎 (AH) データセットで FABP ファミリーで重要な遺伝子を同定するためバイオインフォマティクス分析 (発現変動遺伝子 (DEG) 解析、Functional enrichment analysis、加重遺伝子共発現ネットワーク解析 (WGCNA)) を行った。免疫細胞は CIBERSORT デジタルサイトメトリー法で解析した。動物実験には雌性 <i>Fabp4</i> 欠損 (<i>Fabp4</i>^{-/-}) マウス (対照は WT) を使用し、Gao-binge 法でエタノールを投与して ASH モデルを作成した。処置後、血液と肝臓を採取して解析を行った。マウス肝臓の転写調節特性は統合バイオインフォマティクス (IB) で解析した。ヒトでの実験は ALD 患者と健常対照者からの肝臓試料を使用した。肝臓組織は免疫組織化学法で評価した。</p> <p>結果: 2 つの AH データベースで FABP4 発現の増加が示され、FABP4 が AH の重要なバイオマーカーであることが同定された。また、AH 患者と ASH マウスの肝臓で、対照と比べて FABP4 mRNA およびタンパク質発現が増加していた。<i>Fabp4</i>^{-/-}ASH マウスは、WT ASH マウスと比べて、肝臓脂肪蓄積と炎症が低下していた。WT ASH マウスと <i>Fabp4</i>^{-/-}ASH マウスの転写調節の IB 解析は、ASH マウスで <i>Fabp4</i> は p53 情報経路、インスリン抵抗性、PI3K-AKT 情報経路の調節に関与していることを示した。また、<i>Fabp4</i>^{-/-}ASH マウスで SIRT1 発現と脂肪異化関連遺伝子の発現が増加し、一方、脂肪同化関連遺伝子発現は減少した。これらは、<i>Fabp4</i> 欠損は p53 と SIRT1 情報経路を介して脂肪酸の合成を阻害し、酸化を促進することを示している。さらに、<i>Fabp4</i>^{-/-}ASH マウスでは NF-κB 経路関連因子の肝臓発現が減少し、<i>Fabp4</i> 欠損は SIRT1 情報経路の調節を介して ASH マウスの肝臓炎症を低下した。<i>Fabp4</i>^{-/-}マウス肝臓の CIBERSORT 分析で、MΦ M1 型の減少と M2 型の増加が示され、肝臓での M2 MΦ の増加が認められた。また、<i>Fabp4</i>^{-/-}マウスでは炎症関連遺伝子発現が低下した。<i>Fabp4</i> は p53 と SIRT1 の情報経路の調節に関与して、ASH マウス肝臓での脂肪代謝と MΦ 極性化に影響を与えることが示唆される。</p> <p>結論: 本研究の結果は、FABP4 は ASH の進行に関与し、<i>Fabp4</i> 欠損は ASH マウスの肝臓脂肪蓄積と炎症を抑制して ASH を改善することを示している。それゆえ、FABP4 の阻害は ASH 治療で有効な治療標的になると考えられる。</p>		