

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-253	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
ADRB2 serves as a novel biomarker and attenuates alcoholic hepatitis via the SIRT1/PGC-1 α /PPAR α pathway: integration of WGCNA, machine learning and experimental validation. ADRB2 は新たなバイオマーカーとして機能し、SIRT1/PGC-1 α /PPAR α 経路を介してアルコール性肝炎を抑制する:WGCNA、機械学習、実験的検証の統合		
執筆者		
Song L, Huang S, Yan H, Ma Q, Luo Q, Qiu J, Chen M, Li Z, Jiang H, Chen Y, Chen F, Du Y, Fu H, Zhao L, Zhao K, Qiu P.		
掲載誌		
Front Pharmacol. 2024; 15:1423031. doi: 10.3389/fphar.2024.1423031.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝炎、ADRB2、SIRT1/PGC-1 α /PPAR α 経路、WGCNA		39640486
要旨		
<p>目的:アルコール性肝炎(AH)は重篤な炎症性肝疾患であり、近年、AH 罹患率の上昇が重大な問題になっている。現時点で AH の診療で診断や予後のための特異的バイオマーカー(BM)を欠いており、また、治療法の効能には限界がある。AH の BM に関しては、多量飲酒者の 1/3 でしか臨床的に明かな肝障害を示さないことが示唆されており、AH の予測や阻止、治療を不確かなものになっている。ことから、本研究は病理診断の限界に対処するため、AH の進展と密接に関連する BM の同定することと、可能性のある治療標的を同定することを目的に行った。</p> <p>方法:バイオインフォマティクスと機械学習法(machine learning method)[遺伝子変化解析で使用する手法の総称]を使用して、遺伝子発現データベース(DB)の GEO と Array Express から GSE142530、GSE28619、GSE94397、E-MTAB-2664 の 4 種類の mRNA マイクロアレイデータセットを取得して、AH 患者と健常対照者の間の発現差遺伝子(DEG)を遺伝子セットエンリッチメント解析(GSEA)、加重遺伝子共発現ネットワーク解析(WGCNA)で解析した。変化遺伝子の AH との関連は GO エンリッチメント解析/KEGG 経路解析で行い、潜在的 BM は LASSO ロジスティック回帰分析で同定した。その次に、候補になった AH BM の役割とその作用機序を、AH 患者肝臓試料、AH モデルおよび ALD モデル C57BL/6 マウス(<i>in vivo</i>)、AML12 細胞と THLE-2 細胞(<i>in vitro</i>)を使用した実験で解析・確認した。AH マウスモデルはエタノールを Gao-binge 法で投与して作成した。マウス肝臓の遺伝子変化は RNA-seq 法で解析した。</p> <p>結果:データセットの DEG 解析と WGCNA で、AH に関連すると推測される 167 の鍵遺伝子が得られた。167 遺伝子のなかで、LASSO ロジスティック回帰分析で 4 つ(KCNJ10、RPL21P23、ADRB2、AC025279.1)の潜在的 BM が同定された。特に、ADRB2[β2 アドレナリン受容体遺伝子]の BM としての可能性が 3 セットのデータベースと臨床試料で確認された。さらに、AH 患者とエタノール負荷マウスモデルで、ADRB2 阻害と SIRT1/PGC-1α/PPARα 情報経路の抑制が示され、これには炎症性因子と脂質沈着の上昇を伴っていた。細胞の ADRB2 過剰発現(<i>in vitro</i>)でエタノール処置で生じた SIRT1/PGC-1α/PPARα情報経路の抑制は軽減され、ミトコンドリア膜電位の低下、細胞アポトーシス、酸化ストレス、脂質沈着が改善された。また、AH での ADRB2 発現は炎症性因子(CCL2、CXCL8、CXCL10)のレベルと負の相関を示した。</p> <p>結論:本研究は臨床コホートデータで ADRB2 は診断と予後のための有望な BM となることを示した。さらに、AH 患者や <i>in vivo</i> および <i>in vitro</i> の実験で、AH の進展における ADRB2 の役割が確認された。これらの結果は、ADRB2 は SIRT1/PGC-1α/PPARα 経路を活性化して AH を緩和することを示唆している。この知見は AH の診断と治療に対して新たな展望を提示している。</p>		