

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-275	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Androgen effects on alcohol-induced liver fibrosis are controlled by a Notch-dependent epigenetic switch. アルコール性肝線維症に対するアンドロゲンの効果は Notch 依存性のエピジェネティック・スイッチで調節されている		
執筆者		
Nataraj K, Schonfeld M, Rodriguez A, Sharma M, Weinman S, Tikhanovich I.		
掲載誌		
Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2025; 19(1):101414. doi: 10.1016/j.jcmgh.2024.101414.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、KDM 脱メチル化酵素、肝星細胞、性差		39349250
要旨		
<p>目的: アルコール (Alc) 性肝疾患 (ALD) は Alc 関連死亡の主原因である。性は ALD 進行の重要な変動要因であるが、性差による ALD への影響の機序は良く分かっていない。男性ホルモンのテストステロン (TTE) はアンドロゲン受容体 (AR) に結合し、AR 情報は肝線維症などの肝疾患の発症と進展を促進あるいは抑制することが示唆されている。ヒストン脱メチル化酵素の KDM5B と KDM5C は H3K4 を脱メチル化し転写抑制を生じる。我々は KDM5B と KDM5C は肝細胞の Alc 応答の鍵となる調節因子であることを示した。また、雄性および雌性ホルモン情報は KDM5 に依存した様式で ALD での性差に関連していることを示唆されている。そこで、本研究は雄性ホルモン情報の肝線維症の促進あるいは阻止での役割について KDM5 との関連から検討を加えた。</p> <p>方法: <i>Kdm5b/Kdm5c</i> 欠損マウスとヒト肝疾患試料を使用した。ALD モデルは、マウスへ高脂肪食 (脂肪 43%) と 20% Alc [WDA モデル] を 18 週間投与して作成した。肝臓組織は免疫組織化学法で、また遺伝子発現は RNA-seq 法で解析した。チオアセトアミド (TAA) 誘導線維症マウスモデルは 200 mg/L を飲料水で 10 週間投与して作成した。In vitro の実験にはマウス肝臓から単離したクッパー細胞、肝類洞内皮細胞、肝星細胞を使用した。一部の実験では性腺摘除したマウスを使用した。Notch 阻害剤アバガセスタット (Agc) は 10 mg/kg を 4 週間投与した。</p> <p>結果: <i>Kdm5b/Kdm5c</i> の欠損は ALD (炎症、肝障害、肝線維症) を促進したが、性腺摘出処置はこの効果を消失し、雄性ホルモンは KDM 脱メチル化酵素の欠如で肝疾患を促進することが示唆された。対照的に、TAA 線維症では、雄性ホルモンは遺伝子型に関わらず防御効果を示した。ヒト肝疾患試料で、AR 発現と線維症レベルは、低 KDM5B レベルでは正の相関を示し、高 KDM5B レベルでは負の相関を示した。このことは KDM5B 依存性のエピジェネティック状態で、肝線維症での AR の役割が決定されることを示唆し、単離細胞実験は、この違いが KDM5B/KDM5C の存在下あるいは欠如下での TTE の肝星細胞活性化に対する効果の違いによることと、この効果は Notch 情報の KDM 依存性抑制が仲介していることを示した。KDM 欠損マウスで、<i>Notch3</i> ならびに <i>Jag1</i> [Notch リガンド] 遺伝子発現が誘導され、TTE による Notch 情報誘導と肝星細胞活性化が促進された。Agc による Notch 阻害で肝線維症は減少し、<i>Kdm5b/Kdm5c</i> 欠如の効果は消失した。</p> <p>結論: 本研究では以下のことを示した。雄性での ALD 進展において、KDM5 は NOTCH3 と JAG1 の発現を抑制するが、KDM5B と KDM5C の欠如でこれらのタンパク質発現が誘導される。JAG1 の誘導は NOTCH3-JAG1 複合体形成を生じ、TTE による Notch の活性化を亢進する。Notch の活性化は TTE による TGFβ1-SMD 情報の阻害を抑制し、星細胞の活性化を促進する。これらのことから、雄性ホルモン情報は Alc 関連肝線維症を KDM 依存性エピジェネティック状態に依存して促進あるいは阻止することが示唆される。</p>		