

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-276	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b> C/EBPβ transcription factor promotes alcohol-induced liver fibrosis in males via HDL remodeling. C/EBPβ 転写因子は雄性でのアルコール性肝線維症を HDL リモデリングを介して促進する		
<b>執筆者</b> Schonfeld M, Nataraj K, Weinman S, Tikhanovich I.		
<b>掲載誌</b> Hepatol Commun. 2025; 9(3):e0645. doi: 10.1097/HC9.0000000000000645.		
<b>キーワード</b> アルコール性肝疾患 ALD、C/EBPβ、アポリポタンパク質、マクロファージ		<b>PMID:</b> 39969482
<b>要旨</b> <p><b>目的:</b> アルコール性肝疾患 (ALD) はアルコール関連死亡の主原因である。しかし ALD 進展の機序は良く分かっていない。エピジェネティックな変化が ALD で重要な役割を果たしていることが示唆されている。本研究はアルコールで生じるエピジェネティックな変化について、肝障害後に急速に誘導される転写因子 C/EBPβ に着目して検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b> 肝細胞特異的 <i>Cebpb</i> 欠損マウスと C57BL/6J マウスを使用し、肝線維症はマウスヘチオアセタミド (TAA、200 mg/kg) を飲料水で 2 ヶ月投与して誘導した。マウスの ALD モデルは高脂肪食と 20% アルコール (WDA モデル) を 18 週間投与して作成した。また、ヒトアルコール性肝障害 (脂肪性肝炎、肝硬変) 試料の評価を行った。肝遺伝子発現は RNS-seq と scATAC-seq [オープンクロマチン構造を選択的に検出・シーケンスすることでクロマチンへの接近性を解析する方法] で解析した。In vitro の実験にはマウスから肝細胞、クッパー細胞、肝類同内皮細胞、肝星細胞、肝マクロファージを単離して用いた。細胞間クロストークは細胞共培養実験で検討した。肝臓組織は免疫組織化学法で評価した。</p> <p><b>結果:</b> WDA 負荷マウス肝臓の scATAC-seq 解析でのクロマチンアクセス性に差異のある領域 (DAR) の結果は、C/EBPβ 転写因子の活性が肝細胞でアルコールによって生じるエピジェネティックな変化に関連していることを示した。また、C/EBPβ タンパク質レベルは WDA マウスと TAA 負荷マウス、ならびにヒト ALD 試料で増加していた。<i>Cebpb</i> 欠損で、雄性マウスのアルコールによる肝線維症の進展が防御されたが、雌性マウスでの阻止は見られず、この機序は雄性での ALD に特異的であることが示唆された。In vitro の共培養実験で、<i>Cebpb</i> 欠如の防御効果は肝細胞とマクロファージのクロストークの変化 (肝細胞 <i>Cebpb</i> 欠損でマクロファージの炎症促進性遺伝子と線維化促進性遺伝子が減少、炎症収束促進性遺伝子が増加) が仲介していることが示唆された。<i>Cebpb</i> 欠損 WDA 負荷雄性マウスでいくつかの HDL タンパク質成分の発現が変化した: APOA1 とアポリポタンパク質 (APO) M が増加し、APOE と SAA (血清アミロイド A) が減少した。<i>Cebpb</i> 欠損肝細胞から単離した HDL [肝臓からの分泌] を処置したマクロファージは抗炎症性および抗線維化性に変化した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、アルコールで誘導される C/EBPβ の活性化は、雄性で C/EBPβ 依存性の HDL リモデリングを促進して肝臓での細胞-細胞クロストークを変化させ、このことで炎症と線維化を促進することを示している。C/EBPβ は ALD 線維症を進展する重要な要因であることが示唆される。</p>		