

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-289	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Sirtuin 7 promotes alcohol-associated liver injury via modulating myeloid cell chemokine (C-C motif) ligand 2 secretion through the NF-κB signaling pathway. サーチュイン 7 は NF-κB 情報伝達経路を介して骨髄系細胞ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 2 分泌を調節することでアルコール関連肝障害を促進する		
執筆者		
Wang Z, Liang G, Peng J, Gu Y, Zhang X, Ding C, Yu T, Li Z.		
掲載誌		
Am J Pathol. 2025; 195(3):575-588. doi: 10.1016/j.ajpath.2024.12.006.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患 (ALD)、マクロファージ、SIRT7、CCL2、NF-κB		39746506
要旨		
<p>目的: アルコール関連肝疾患 (ALD) の病因にはエタノールによる腸管透過性の亢進と細菌産物の腸管からの遊離、それに続く肝内炎症、肝障害が関与している。肝臓マクロファージはアルコール (Alc) による炎症反応の仲介で重要な役割を果たしている、炎症応答の促進は肝障害をさらに悪化させる。活性化されたマクロファージはケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 2 (CCL2) を遊離し、CCL2 は ALD の進展に関与している。NAD⁺ 依存性タイプ III ヒストン脱アセチル化酵素であるサーチュイン 7 (SIRT7) は、さまざまな疾患の治療標的として認識されている。SIRT7 は免疫調節に関与しているが、ALD への関与は良く分かっていない。本研究はこの点について検討を行った。</p> <p>方法: 骨髄系細胞特異的 <i>Sirt7</i> 欠損マウス (<i>Lyz2-Sirt7</i>^{-/-}) と <i>Sirt7</i>^{fl/fl} マウス [対照]、C57BL/6J マウス (WT) を使用した。マウスへエタノール (5%) を Lieber-DeCarli 液体飼料で 28 日間投与し、最後に 31.5% エタノールを経口投与した。また、NIAAA モデルを Gao-binge 投与方法で作成した。エタノール投与後、マウスから血液と肝臓を採取して解析を行った。肝臓組織は免疫 (蛍光) 組織化学法と Oil Red O 染色で評価した。In vitro の実験にはマウス腹膜から単離したマクロファージ (PM) と RAW264.7 細胞を使用した。PM の走化性は RAW264.7 細胞とのトランスウェル共培養実験で評価した。mRNA は RT-PCR 法でタンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: <i>Lyz2-Sirt7</i>^{-/-} マウスは <i>Sirt7</i>^{fl/fl} マウスと比べて Alc による肝障害、炎症 (TNF-α、IL-1b、IL-8 発現増加)、細胞浸潤 (Ly6G、F4/80、CD11b 発現増加) が抑制された。脂質蓄積や脂質代謝調節因子の発現で <i>Lyz2-Sirt7</i>^{-/-} マウスと <i>Sirt7</i>^{fl/fl} マウスで有意な違いは見られず、<i>Sirt7</i> 欠損の脂質代謝への影響は少ないことが示された。Alc 処置による <i>Sirt7</i>^{fl/fl} マウス肝臓 CCL2 の増加は <i>Lyz2-Sirt7</i>^{-/-} マウスで抑制され、CCL2 が <i>Sirt7</i> 欠損で障害される主要標的として同定された。WT マウスと <i>Lyz2-Sirt7</i>^{-/-} マウスから単離した PM の実験 (in vitro) で、<i>Sirt7</i> 欠損は PM の LPS 誘導 CCL2 分泌能力と単球 (RAW264.7 細胞) 動員を障害し、一方、PM への CCL2 の添加でこの障害は回復した。<i>Lyz2-Sirt7</i>^{-/-} PM で、<i>Sirt7</i> の欠損は LPS 誘導性 p65 リン酸化と核局在を抑制した。さらに、RAW264.7 細胞で SIRT7 阻害剤 40569 の処置は p65 リン酸化を阻害し、LPS 誘導性 CCL2 の発現と分泌を阻止した。また、WT マウスへの 40569 の in vivo 経口投与は、CCL2 の制御を介して Alc 性肝障害と肝臓炎症を有意に軽減した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、NF-κB 情報経路を通じた CCL2 分泌の促進を介して、骨髄系 SIRT7 が ALD に関与する、これまで記述されていなかった役割を明らかにした。これらは、SIRT7 を標的とした治療は新たな機序に基づく ALD の治療選択の可能性を提示するものである。</p>		