

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	15-235	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Fat-specific protein 27/CIDEc promotes development of alcoholic steatohepatitis in mice and humans. 脂肪滴タンパク 27/CIDEc はマウスとヒトにおいてアルコール性脂肪性肝炎の発生を促進する		
<b>執筆者</b>		
Xu MJ, Cai Y, Wang H, Altamirano J, Chang B, Bertola A, Odena G, Lu J, Tanaka N, Matsusue K, Matsubara T, Mukhopadhyay P, Kimura S, Pacher P, Gonzalez FJ, Bataller R, Gao B.		
<b>掲載誌</b>		
Gastroenterology. 2015; 149(4):1030-1041.e6. doi:10.1053/j.gastro.2015.06.009.		
<b>キーワード</b>		PMID:
エタノール、脂肪性肝炎、脂肪代謝、Fsp27/CIDEc		26099526
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b>アルコール性脂肪性肝炎(ASH)は、進行形のアルコール性肝障害で、肝硬変や肝臓がんに進展しやすい。多くの研究にも関わらず、アルコール性肝炎(AH)の病理は明白ではない。我々は、ASHの進展に関連する分子種を同定するため、ASHのマウスモデルと患者でトランスクリプトーム分析を行い、マウスでは脂肪滴タンパク 27(FSP27)、ヒトでは cell death-inducing DFF45-like effector C(CIDEc)の発現が上昇していることを見出した。CIDEcは、マウス FSP27 のヒト相関体で、CIDEファミリー(CIDEA、CIDEb、CIDEc)に属し、細胞アポトーシスの調節や代謝異常、非アルコール性脂肪性肝疾患の発生で重要な役割を果たしている。FSP27は、白色脂肪組織に豊富に発現していて、脂肪細胞で脂肪滴を形成する際の結合タンパク質として機能している。本研究は、FSP27/CIDEcタンパク質に焦点をあてて、ASH進展での役割について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b>C57BL/6Nマウスと肝臓特異的に <i>Fsp27</i> を欠損させた (<i>Fsp27<sup>Hep-/-</sup></i>) マウスを用い、エタノール(EtOH)を Lieber-DeCarli 液体飼料(5%エタノール)で 10日~12週間摂取させ、摂取期間中に1回または数回の急性過剰 EtOH 投与(5-6 g/kg)を行った。EtOH 投与マウスあるいは ASH 患者(31名)生検から肝臓組織を調製し、組織学、免疫組織化学、トランスクリプトーム(マイクロアレイ)分析、免疫ブロット法、RT-PCR 法で解析した。</p> <p><b>結果:</b>AH 患者での飲酒パターンを模倣した、マウスへの慢性+急性過剰 EtOH 投与は、重篤な ASH と軽度の線維症を生じた。マイクロアレイ分析の結果は、EtOH 投与マウスと ASH 患者の肝臓で類似の遺伝子変化を示し、<i>Fsp27/CIDEc</i> で著しい発現上昇がみられた。<i>Fsp27<sup>Hep-/-</sup></i>マウスや RNA 干渉(アデノウイルス-<i>Fsp27</i>shRNA の投与)で <i>Fsp27</i> 発現を抑制したマウスで、EtOH 投与後の ASH は著しく抑制された。GW9662 による PPAR<math>\gamma</math> の阻害と RNA 干渉によるサイクリック応答配列結合タンパク質 H の発現抑制は、それぞれ、EtOH 投与マウスでの <i>Fsp27<math>\alpha</math></i>あるいは <i>Fsp27<math>\beta</math></i> の mRNA 発現増加を抑制し、肝障害の程度を低下させた。マウスにおける FSP27 の過剰発現と EtOH 投与は、ミトコンドリアの活性酸素種産生と肝細胞の障害で相加効果を示した。AH 患者の肝 <i>CIDEc</i> mRNA 発現では増加がみられ、肝脂肪蓄積の程度や死亡率を含めた疾病の重篤度と関連していた。</p> <p><b>結論:</b>マウスでの慢性+急性過剰 EtOH 負荷は、AH 患者でみられる組織学的、分子的特徴の幾つかに類似した ASH を生じる。肝での FSP27/CIDEc 発現は、EtOH 投与マウスや AH 患者で増加し、FSP27/CIDEc は ASH の進展で重要な役割を果たしていることが示唆される。</p>		