

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	23-248	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Dysregulated cyclic nucleotide metabolism in alcohol-associated steatohepatitis: implications for novel targeted therapies. アルコール関連脂肪性肝炎における環状ヌクレオチド代謝の調節不全:新たな標的治療での意義		
執筆者		
Montoya-Durango D, Walter MN, Rodriguez W, Wang Y, Chariker JH, Rouchka EC, Maldonado C, Barve S, McClain CJ, Gobejishvili L.		
掲載誌		
Biology (Basel). 2023; 12(10):1321. doi: 10.3390/biology12101321.		
キーワード		PMID:
アルコール関連脂肪性肝炎、肝臓、cAMP、cGMP、ホスホジエステラーゼ		37887031
要旨		
<p>目的:アルコール関連肝疾患(ALD)は肝脂肪症、肝炎、肝線維化、肝硬変など、多様な因子が関与する疾患であるが、現在、FDA が承認している治療はない。環状ヌクレオチド(CN)はさまざまな生物学的過程で重要な役割を果たしている二次情報伝達物質である。cAMP および cGMP 情報伝達は、クッパー細胞、肝細胞、肝星細胞などの肝細胞の多様な経路を調節している。アルコール(Alc)が、cAMP レベルと cAMP 恒常性に関与する酵素に影響を与えることが示されている。また、CN 情報の肝疾患病理学的経路での役割が示されているが、一方、ALD において CN 代謝を調節している遺伝子の変化は検討されていない。本研究はこの点について検討を加えた。</p> <p>方法:ヒトでの実験には Alc 関連肝炎(AH)患者肝臓(AHp-L)を、動物実験には雄性 C57BL/6 マウスを使用した。マウスの Alc 関連脂肪性肝炎(ASH)モデルは、高コレステロール/高脂肪食(HCFD)-HCFD+エタノール(27 g/kg)-エタノール(5 g/kg)投与で作成した。処置後、マウスから血液と肝臓を採取し解析を行った。肝臓組織は H&E 染色と Sirius Red 染色で評価した。肝臓 RNA は RNA-seq 法を用いてトランスクリプトーム解析を行った。サイトカインは MSD platform[ECL 法-サンドイッチ ELISA 法]を使用して測定した。cAMP と cGMP は ELISA 法で測定した。</p> <p>結果:ASH マウス肝臓(ASHm-L)で、重篤な肝障害、炎症、脂肪症、細胞周囲性線維化が見られ、RNA-seq 分析で炎症および線維形成経路関連遺伝子の活性化が示された。これらの遺伝子変化は AHp-L での変化と類似していた。ASHm-L で cGMP レベルが増加し、AHp-L では、cAMP は低下し、cGMP が増加していた。ASHm-L で、cAMP 特異的ホスホジエステラーゼ(PDE) (Pde4a, Pde4d, Pde8a)ならびに cGMP 特異的 PDE(Pde5a, Pde6d, Pde9a)、二重特異性 PDE (Pde1a, Pde10a)の変化が見られた。また、AH 患者で ASHm-L PDE と同様の変化が観察され、Alc 関連疾患は類似した様式で PDE 発現を制御していることが示された。ASHm-L で、アデニル酸シクラーゼ(AC)7 発現は増加し、AC9 は減少した。肝脂肪蓄積に関与するアデノシン受容体 1 は Alc で増加した。促進性 G タンパク質との共役で cAMP と cGMP 情報を調節している アドレナリン受容体α1b とβ3 は減少した。さらに、cAMP 特異的 PDE4D と相互作用するβ-アレスチン 2 は増加した。これらの肝 CN 情報の変化は、炎症や脂肪症、アポトーシス、線維化と関連していた。</p> <p>結論:本研究の結果は、cAMP と cGMP 情報の調節不全が ASH の病因へ関与していることを示している。今後、これらの調節因子の細胞特異的様式における変化を同定することが、ASH の新たな標的治療の進展を導くものと考えられる。</p>		