

研究・調査報告書

| 分類番号 | 報告書番号 | 担当 |
|---|--------|--------------|
| B-540 | 16-233 | 高崎健康福祉大学 |
| 題名(原題/訳) | | |
| <p>Dysregulation of hepatic cAMP levels via altered Pde4b expression plays a critical role in alcohol-induced steatosis. ホスホジエステラーゼ4の発現変化を介した肝臓cAMPレベルの調節不全がアルコール性脂肪肝で重要な働きをしている</p> | | |
| 執筆者 | | |
| Avila DV, Barker DF, Zhang J, McClain CJ, Barve S, Gobejishvili L. | | |
| 掲載誌 | | |
| J Pathol. 2016; 240(1):96-107. doi: 10.1002/path.4760. | | |
| キーワード | | PMID: |
| アルコール、cAMP、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)、脂肪肝、PPAR α | | 27287961 |
| 要旨 | | |
| <p>目的:アルコール性脂肪肝は、その後、肝障害までの進行を促進する危険因子である。サイクリックAMP(cAMP)の脂質代謝調節への関与が示されているが、しかし、cAMP恒常性の変化がアルコール性脂肪肝で果たしている役割については、これまで報告がない。以前、我々はcAMPを特異的に分解し、そのレベルを低下させる肝ホスホジエステラーゼ4(PDE4)の増加が、肝炎/肝障害の進展で病的役割を果たしていることを示した。本研究は、アルコール性脂肪肝におけるPDE4の役割について検討した。</p> <p>方法:Pde4b欠損(Pde4b^{-/-})マウスと対照(WT)C57BL/6マウスを用いた。エタノールの投与は、Lieber-DeCarli液体飼料法(5%v/v)で4週間行った。肝臓のタンパク質はウエスタンブロット法で、mRNAはqRT-PCR法で、cAMPはELISA法で測定した。肝細胞でのタンパク質の変化は免疫組織化学法で解析した。一部の実験では、Sprague Dawleyラットから初代肝細胞を調製し、実験に使用した。</p> <p>結果:マウスへのアルコール投与で、PDE4発現は上昇し、結果としてcAMPレベルは低下した。この変化には、カルニチンパルミトイル基転移酵素(Cpt)1A[脂肪酸β-酸化の律速酵素]発現の低下が伴っていた。Pde4b^{-/-}マウスへのアルコール投与、あるいはWTマウスへのロリプラム[PDE4阻害薬]投与で、WTマウスの場合と比較して、肝臓遊離脂肪酸量は低下した。また、アルコール投与マウスでのロリプラムによるPDE4の阻害は、Pparα/Sirt1/Pgc1α経路を介した肝Cpt1a発現の低下を阻止した。</p> <p>結論:本研究では、アルコールが肝PDE4発現を増加し、cAMPレベルと下流の情報伝達を低下することを初めて示した。PDE4は、Cpt1a発現の低下[脂肪酸酸化の低下]と、結果としてのアルコール性脂肪肝の発生で病的役割を果たしていることが示唆される。PDE4はアルコール性脂肪肝の処置で臨床的に適切な治療標的になると考えられる。</p> | | |