

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	16-235	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
MitoNEET deficiency alleviates experimental alcoholic steatohepatitis in mice by stimulating endocrine adiponectin-Fgf15 axis. マウスでの MitoNEET 欠損は内分泌アディポネクチン-Fgf15 系の促進を介して実験的アルコール性脂肪性肝炎を緩和する		
<b>執筆者</b>		
Hu X, Jogasuria A, Wang J, Kim C, Han Y, Shen H, Wu J, You M.		
<b>掲載誌</b>		
J Biol Chem. 2016; 291(43):22482-22495.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール、アルコール性脂肪性肝炎 (ASH)、MitoNEET、ミトコンドリア、アディポネクチン、Fgf15		27573244
<b>要 旨</b>		
<p><b>目的:</b> NEET タンパク質 (mitoNEET: mNT) は、酸化還元活性鉄-硫黄タンパク質で、ミトコンドリア (Mit) 外膜に局在している鉄-硫黄 (2Fe-2S) クラスターの輸送タンパク質である。mNT は、ミトコンドリア機能、鉄代謝、活性酸素種恒常性、脂肪代謝など、様々な生物的過程で重要な調節因子として機能している。一方、肝臓の胆汁酸恒常性、脂質代謝、炎症などで、脂肪組織由来のアディポネクチン (ADPN) と回腸由来線維芽細胞成長因子 (Fgf) 15 との関連性が示唆されている。ADPN は、脂肪細胞から分泌されるホルモンで、脂肪の低下や抗炎症作用などを生じる。また、Fgf15 は、回腸由来のホルモンで、糖、脂肪、胆汁酸の代謝の調節因子として働いており、肝臓で、Fgf15 は線維芽細胞成長因子受容体 4 (Fgfr4) と <math>\beta</math>-Klotho (<math>\beta</math>-Kl) から構成される受容体複合体への結合と活性化を介して作用している。アルコール性脂肪肝やアルコール性脂肪性肝炎 (ASH) は、アルコール性肝障害 (ALD) の発症・進展に関わっていることが知られており、肝 Mit、鉄代謝、ADPN シグナルの機能的変化が ALD での主要な病理となっている。しかし、これらの変化や ADPN と Fgf15 とのクロストークの変化が肝臓での脂肪代謝に与えている影響は分かっていない。本研究は、mNT 欠損 (mNTKO) マウスを使用して、この点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6J (WT) マウス、mNTKO マウスを使用した。エタノールの投与は、Lieber-DeCarli 液体飼料を 4 週間与えて行い、血液および肝トリグリセリドとコレステロールを測定した。mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> WT マウスへのエタノール投与後、4 週間でアルコール性脂肪性肝炎が発症した。一方、mNTKO マウスでは、WT マウスと比べて、肝臓でのトリグリセリドとコレステロールレベルや炎症反応の低下を示し、ASH は認められなかった。エタノール投与 mNTKO マウスでは、ADPN と Fgf15 が誘導され、ADPN および Fgf15 レベルの上昇は肝臓と血液の胆汁酸レベルを正常に保ち、胆汁の肝蓄積を防ぎ、炎症を抑制し、肝障害の回復を生じた。さらに、酸化ストレスを低下させる Sirt1 情報を活性化し、NF-<math>\kappa</math>B 活性を低下させた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、ASH の発症に対して防御的に作用する mNT 欠損は、ADPN と Fgf15 を介した脂肪と肝臓での代謝的協調によるものであることを示している。mNT は ASH 治療の新たな標的であり、mNT の薬理的阻害は ASH の治療で有効であると考えられる。</p>		