

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	17-231	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Ethanol-triggered lipophagy requires SQSTM1 in AML12 hepatic cells. AML12 肝細胞においてエタノールで生じるリポファジーは SQSTM1 を必要とする		
執筆者		
Wang L, Zhou J, Yan S, Lei G, Lee CH, Yin XM.		
掲載誌		
Sci Rep. 2017; 7(1):12307. doi: 10.1038/s41598-017-12485-2.		
キーワード		PMID:
エタノール、アルコール性肝疾患、脂肪蓄積、リポファージ、SQSTM1、AML12 細胞		28951592
要旨		
<p>目的: アルコール性肝疾患(ALD)は、慢性的なアルコール乱用で生じ、その特徴の1つに脂肪酸の過剰な蓄積がある。遊離脂肪酸は肝細胞にとって有害で、脂肪酸と活性酸素種(ROS)の増加は、脂質過酸化や炎症性サイトカイン産生の増加を生じ、肝障害と肝線維症への進展に寄与している。エタノール(EtOH)は、脂肪滴(LD)での脂肪蓄積を促進し、脂肪の脱エステル化で細胞遊離脂肪酸が上昇する。一方、EtOHでの刺激に応答して、オートファジー(Atg)などの細胞保護機構が活性化される。Atgによる肝障害防御機構の1つは、細胞内脂質を除去する能力である。Atgは、LDをリソソームで分解し、そのレベルを低下させる。この過程は、リポファージとして知られていて、EtOH刺激でも活性化される。しかし、ALDでのリポファージの機序は不明で、本研究は、EtOH誘導性リポファージの開始と調節機序について検討した。</p> <p>方法: マウス肝細胞株 AML12 細胞を用い、EtOH(70 mM)は21時間処置した。トリグリセリド(TG)とコレステロール(Chol)レベルは比色分析法で測定した。対象とするタンパク質は免疫ブロット法で測定した。GFP-LC3は蛍光顕微鏡で、LDは免疫蛍光法で測定した。AML12細胞でのSQSTM1とペリリピンの欠損は、RNA干渉で行った。</p> <p>結果: AML12細胞のEtOH処置で、脂質含量(TG、Chol)が増加し、この増加はクロロキン(CQ)[リソソーム分解阻害剤]で増強された、このことは、AML12の脂質は、リポファジーで除去されていることを示唆している。EtOH処置で、オートファゴソーム(Apg)のアダプタータンパク質SQSTM1/p61[ApgのLC3とユビキチン化タンパク質に結合して、Apgへのタンパク質の取り込みを促進する]とLC3[Apg構成タンパク質]はLDと共局在し、LDと共局在したSQSTM1ではEtOHに応答してユビキチンが増加していた。LDとLC3の共局在は、SQSTM1欠損AML12細胞では阻害された。また、SQSTM1はLDでペリリピン[LD表面タンパク質]と共局在していた。ペリリピン欠損処置はEtOH誘導性リポファージを抑制した。</p> <p>結論: AML12細胞を用いた本研究の結果は、EtOHで誘導されるリポファージで、SQSTM1を介してApgはLDに向かい、LDでSQSTM1はユビキチン化されたペリリピンと結合し、リソソーム(Apg)がLDを取り込み、リポファージが進行することを示唆している。EtOHで誘導されるリポファージにおいて、SQSTM1は重要な働きをしている。</p>		