

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-530	12-233	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Leptin deficiency contributes to the pathogenesis of alcoholic fatty liver disease in mice. マウスで、レプチンの欠乏はアルコール性脂肪肝の発症に関与する		
執筆者		
Tan X, Sun X, Li Q, Zhao Y, Zhong W, Sun X, Jia W, McClain CJ, Zhou Z.		
掲載誌		
Am J Pathol. 2012;181(4):1279-86.		
キーワード		
アルコール、脂肪肝、レプチン、アディポカイン		
要 旨		
<p>目的: 脂肪細胞から分泌される細胞増殖制御因子であるアディポカイン(レプチン、アディポネクチン、TNF-αなど)は脂肪代謝の調節で重要な役割を果たしている。アルコールの連用で生じる脂肪肝とアディポカインによる脂質代謝の調節不全の関連が示唆されているが詳細は不明である。白色脂肪細胞(WAT)からはアディポカインのレプチンが分泌される。この研究は、アルコールによるレプチンレベルの変化が、アルコール性脂肪肝の発症にどのように影響しているか検討した。</p> <p>方法: マウスを用い、アルコールは液体飼料(カロリーの30%がアルコール)で8週間投与した。一部の実験では、アルコール投与の最後の2週間にレプチンを投与してその効果について検討した。肝臓での脂肪蓄積と炎症は組織学的に解析した。また、血液レプチンレベル、WATと肝臓のレプチン mRNA、脂質代謝に関与する転写因子である肝臓 PPAR-α、HNF-1α、C/EBP-αのタンパク質レベル、レプチン受容体の下流の情報伝達タンパク質である Stat3、AMPK のリン酸化について検討した。</p> <p>結果: アルコール投与で、肝臓での脂肪蓄積が生じ、それと相関して WAT 量と体重の低下が生じた。さらに、アルコールは WAT レプチン遺伝子発現と血液レプチンレベルを低下させ、この低下は WAT 量と体重で生じた減少と相関していた。アルコール投与に加えてレプチンを投与したマウスでは、アルコールで低下した血液レプチンレベルは正常まで回復し、アルコール性脂肪肝の改善がみられた。脂肪酸β-酸化や VLDL 分泌、転写調節に関与する転写因子(PPAR-α、HNF-1α)のアルコール投与による発現低下は、レプチンの投与で減弱した。さらに、レプチン投与はアルコールによる Stat3 や AMPK の活性化の抑制を回復した。</p> <p>結論: この研究は、アルコールによって生じる WAT でのレプチン発現と血液レプチンレベルの低下が肝臓での脂肪蓄積を導き、アルコール性肝障害の病理に関与していることを初めて示した。レプチンレベルの調節は、アルコールによる脂肪肝の発生を阻止する治療的な効果をもたらすものと考えられる。</p>		