

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	13-245	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Hepatic-specific lipin-1 deficiency exacerbates experimental alcohol-induced steatohepatitis in mice. マウスで肝特異的リピン-1 の欠損は実験的アルコール誘発性脂肪性肝炎を増悪させる		
執筆者		
Hu M, Yin H, Mitra MS, Liang X, Ajmo JM, Nadra K, Chrast R, Finck BN, You M.		
掲載誌		
Hepatology. 2013; 58(6):1953-63. doi: 10.1002/hep.26589.		
キーワード		PMID:
アルコール性脂肪肝、リピン-1、脂肪代謝、PGC-1 α		23787969
要旨		
<p>目的:アルコール性脂肪肝(AFLD)は主要な健康問題であり、肝細胞での過剰な脂質の蓄積は脂肪性肝炎、肝線維症、肝硬変などの重篤な肝疾患を引き起こす。しかし、エタノール消費が脂肪性肝炎を生じる分子機序は複雑で明白となっていない。リピンファミリータンパク質のリピン-1 は、哺乳類 Mg²⁺依存性ホスファチジン酸脱リン酸化酵素(PAP)で脂質代謝で重要な働きをしている。さらに、リピン-1は細胞核内へ移行し転写共調節タンパク質としてペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)αやPPARα活性化補助因子(PGC)-1αを活性化し、ステロール調節配列結合タンパク質(SREBP)-1 機能を抑制する。マウスでの慢性エタノール処置で、リピン-1 の発現が増強されることが報告されており、PAP 活性の上昇が AFLD の発症に関与していることが示唆されている。本研究は、肝特異的リピン-1 欠損マウスモデルを用い、AFLD の病理でのリピン-1 の機能的役割を検討した。</p> <p>方法:肝特異的リピン-1 欠損マウス(lipin-1LKO)と対照マウス(WT)を用いた。マウス(10-12 週齢)は4群に分けた:(1)WTで低脂肪液体食餌、(2)WTでエタノール(総カロリーの26.5%)を含む液体食餌、(3)lipin-1LKOで低脂肪液体食餌、(4)lipin-1LKOでエタノールを含む液体食餌。4週間の食餌負荷後、肝臓組織化学、血清酵素、肝脂肪β酸化、VLDL-トリアシルグリセリド(TG)分泌、PAP 活性を測定した。炎症促進性サイトカイン(TNF-α、IL-1β)ならびに炎症促進性タンパク質(LCN-2、SAA-1)の発現はqRT-PCRで、その他のタンパク質発現はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果:慢性アルコール負荷 lipin-1LKO では、肝 TG とコレステロールの蓄積が著しく上昇し、肝 TNF-α、IL-1β、LCN-2、SAA-1 発現の増加と血清肝酵素レベルの上昇が見られた。さらに、lipin-1LKO では、PGC-1α 機能の抑制が見られ、エタノールによる肝脂肪酸酸化とリポタンパク質産生の抑制が増強された。</p> <p>結論:本研究は、これまでで初めて、肝臓リピン-1 の欠損がアルコール性脂肪性肝炎の発症と進展を増悪させることを示した。肝リピン-1 活性を亢進する薬理的あるいは栄養的な調節は、ヒトでのアルコール性脂肪肝の阻止や治療で有効であると考えられる。</p>		