研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-540		17-253	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Pregnane X receptor promotes ethanol-induced hepatosteatosis in mice.
マウスでプレグナン X 受容体はエタノールによる脂肪肝を促進する

執筆者

Choi S, Neequaye P, French SW, Gonzalez FJ, Gyamfi MA.

掲載誌

J Biol Chem. 2018; 293:1-17. doi: 10.1074/jbc.M117.815217.

キーワード	PMID:
アルコール、アルコール性脂肪肝、プレグナン受容体（PXR）、核受容体	29123032

要　旨

目的：慢性的にエタノールを摂取しているヒトの約 90%が脂肪肝を発症し、その後、炎症や線維症、肝硬変、そして肝がんへと進行していく。しかし、アルコール性肝疾患（ALD）の有効な治療は、まだ確立されていない。一方、アルコール乱用者の 35%だけが線維症や肝硬変を発症し、遺伝的因子の関与が示唆される。近年、核受容体（NR）が ALD の病理として関与していることが示されている。プレグナン X 受容体（PXR、NR112）は生体異物感知性 NR で薬物や毒性物質への代謝応答を調節している。PXR の活性化と抑制の両方が、ALD の主要な特徴である肝トリグリセリドの蓄積を促進する。さらに、エタノールは肝臓で PXR とその標的遺伝子である *cyp3a11*/*CYP3A*［タンパク質は CYP3A11/CYP3A］を誘導する。しかし、PXR がエタノール性脂肪変性を活性化する分子機序は不明である。本研究は、この点について検討した。

方法：PXR 欠損（*Pxr*-null）マウスを作成して使用した（対照は C57BL/6 マウス、WT）。エタノールは、8-10 週齢のマウスに Lieber-DeCarli 飼料（エタノール 1-5%）で 8 週間与え、肝組織を採取した。肝トリグリセリドと遊離脂肪酸はアッセイキットを使用して測定した。タンパク質はウエスタンブロット法で、mRNA は RT-PCR 法で測定した。

結果：エタノール投与は、WT マウスの *Pxr* mRNA を増加した。また、エタノール曝露は肝構成的アンドロスタン受容体遺伝子 *Car*［PXR と同様に異物応答型核内受容体で転写因子として機能する］とその標的である *Cyp2b10* を PXR に依存的な様式で増加した。さらに、エタノール投与 WT マウスでは血清エタノールレベルが高く、肝脂肪変性が認められた。このことと一致して、WT マウスでは脂質生成遺伝子（SREBP-1C 標的脂肪酸合成酵素遺伝子 *Fas*）や *Egr-1*、*Tnfα*の発現が上昇し、一方、*PPARα*の発現は低下していた。PXR 欠損マウスでは、これらの変化や脂肪変性は抑制された。また、PXR 欠損マウスでは、エタノール代謝酵素タンパク質（アルコール脱水素酵素 1、アルデヒド脱水素酵素 1A1、カタラーゼ）や脂質排出に関与するミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質が増加していた。

結論：本研究の結果は、PXR 欠損はエタノールによる脂肪変性、脂肪蓄積、炎症、ER ストレスに対して防御的な効果を有していることを示している。PXR 情報伝達は ALD の発生に関与し、PXR 拮抗薬は ALD 治療の新たな手段になるものと考えられる。