

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	17-257	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
A novel role for ceramide synthase 6 in mouse and human alcoholic steatosis. マウスとヒトのアルコール性脂肪変性におけるセラミド合成酵素 6 の新たな役割		
執筆者		
Williams B, Correnti J, Oranu A, Lin A, Scott V, Annoh M, Beck J, Furth E, Mitchell V, Senkal CE, Obeid L, Carr RM.		
掲載誌		
FASEB J. 2018; 32:130-142. doi: 10.1096/fj.201601142R.		
キーワード		PMID:
アルコール、肝臓、ペリリピン 2 (PLIN2)、耐糖能、セラミド合成酵素 6 (CerS6)、脂肪滴		28864659
要旨		
<p>目的: アルコール性肝疾患 (ALD) の初期段階では、肝臓の脂肪滴 (LD) の過剰な蓄積が見られる。ペリリピン 2 (PLIN2) は、アルコール性脂肪変性で誘導される LD 結合タンパク質で、ALD の病理に関与する生理活性脂質であるセラミド[スフィンゴ脂質代謝の重要な中間体]の肝臓蓄積に関係している。ペリリピンファミリータンパク質は脂質と糖の恒常性で機能しており、PLIN2 は肝臓で豊富に発現し、LD へのリパーゼの作用を制限することで脂質貯蔵を促進している。一方、PLIN2 の調節や肝細胞の脂質蓄積、ALD の病理で果たしているセラミド合成酵素 (CerS) の役割は明白ではなく、本研究はこの点について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスと PLIN2 欠損マウス、ヒト肝がん VL17A 細胞を使用した。一部の実験は、軽度アルコール性脂肪症患者からの生検試料を用いた。マウスへエタノール (15%) 含有液体飼料を 4 週間投与し、肝臓を採取して解析を行った。VL17A 細胞の <i>in vitro</i> エタノール (0、50、100 mM) 処置は 48 時間行った。脂質分析は酵素-比色法で、mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質は免疫ブロット法で測定した。肝組織はオイルレッド-O 染色、ナイルレッド染色、免疫組織化学法で解析した。</p> <p>結果: VL17A 細胞でエタノールは、PLIN2 遺伝子発現をエタノールの用量依存性に増加した。また、エタノール処置は前核 LD と総トリグリセリド量を増加した。CerS 阻害剤 FBI (0.35 mM) は、PLIN2 RNA の安定性を低下することで、エタノール処置による脂質蓄積を低下させた。CerS には 6 種類の亜型 (CerS1-6) があり、それらのレベルのエタノールによる変化について、マウス <i>in vivo</i> と VL17A 細胞 <i>in vitro</i> で検討した結果、両方の系で CerS6 が増加した。さらに、ヒトアルコール脂肪症肝細胞では、zone 3 (中心静脈周辺域) での CerS レベルが上昇していた。マウスで、セラミド <i>de novo</i> 合成律速酵素セリンパルミトイル転移酵素阻害によるセラミドの減少で、エタノール投与による PLIN2 の増加と肝脂肪変性は抑制され、耐糖能と脂質異常症は改善された。しかし、これらの変化は、スフィンゴミエリナーゼ [<i>de novo</i> とは別経路のセラミド合成経路] の阻害では認められなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、アルコール性脂肪変性の LD 蓄積、PLIN2 調節、糖恒常性に対して、セラミド合成経路の違いで異なった影響が生じることと、CerS6 は PLIN2 の新たな調節因子であることを示している。セラミド合成酵素は ALD の初期段階であるアルコール性脂肪変性を促進することを示唆している。</p>		