研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-540		17-264	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

SREBP1c mediates the effect of acetaldehyde on Cidea expression in alcoholic fatty liver mice.
マウスのアルコール性脂肪肝おける Cidea 発現に対するアセトアルデヒドの効果は SREBP1c が仲介している

執筆者

He Q, Diao Y, Zhao T, Hou B, Ngokana LD, Liang H, Nie J, Tan P, Huang H, Li Y, Qi L, Zhao Y, Liu Y, Gao X, Zhou L.

掲載誌

Sci Rep. 2018; 8:1200. doi: 10.1038/s41598-018-19466-z.

キーワード	PMID:
アルコール、アルコール性脂肪性肝疾患（AFLD）、アセトアルデヒド、CIDE、Cidea、SREBP1c	29352167

要　旨

目的：アルコール性脂肪性肝疾患（AFLD）は、アルコール性肝疾患の初期段階であり、トリグリセリドの過剰な肝蓄積で特徴付けられる。しかし、アルコール性脂肪肝の進展に関わる機序は十分には分かっていない。Cell death inducing DNA fragmentation factor-alpha-like A（Cidea）は cell death-inducing DFF45-like effector （CIDE）タンパク質のメンバーであり、哺乳動物細胞で細胞死と DNA 断片化を促進する。Cidea は、肝臓脂肪症の発症で重要な役割を果たしていることが報告されているが、AFLD の発症で Cidea の発現を制御してい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：雄性 C57BL/6J マウスとマウス肝細胞 AML12 を使用した。マウスへのアルコール投与は 15%$^{v}/_{v}$ を飲料水として 10 ヶ月おこなった。細胞脂肪蓄積はナイルレッド染色で測定した。トリグリセリドとアセトアルデヒドは比色分析法で測定した。アルデヒド脱水素酵素 2（ALDH2）は、基質として 2-ヒドロキシ-3-ニトロベンゼンアルデヒドを使い、生成物を HPLC 分析で測定した。タンパク質はウエスタンブロット法で測定し、遺伝子発現は RT-PCR 法と HepG2 細胞を使用したデュアルルシフェラーゼレポーターアッセイ（DLRA）で測定した。

結果：アルコール投与したマウスでは脂肪肝が形成され、肝臓での Cidea 発現は増加していた。AML12 細胞のアルコール処置（0-200 mM、48 時間）で、脂肪滴数やトリグリセリド、Cieda 発現が増加した。RNA 干渉による AML12 細胞 Cidea 発現抑制で、アルコールによる脂肪滴数の増加は抑制された。アルコール誘発脂肪肝（AFL）マウスでは、肝 ALDH2 活性が低下し、血清アセトアルデヒドレベルは増加した。AML12 細胞のアセトアルデヒド（100 μm）処置で、Cidea 発現は上昇した。AFL マウス肝臓とアルコール処置 AML12 細胞では、ステロール調節エレメント結合タンパク質 1c（SREBP1c）発現が増加した。また、AML12 細胞のアセトアルデヒド処置で、SRE を含んだ Cidea レポーター遺伝子プラスミドの活性化が生じ、RNA 干渉による SREBP1c の欠損でアセトアルデヒドによる Cidea 発現増加は抑制された。

結論：本研究の結果は、Cidea は AFLD と密接な関連を有しており、Cidea の発現は SREBP1c を介してアセトアルデヒドによって特異的に誘導されることを示している。この観点から、過剰なアセトアルデヒドの血液からの除去が AFLD の新たな治療になると考えられる。