

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	20-227	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Alcohol and liver clock disruption increase small droplet macrosteatosis, alter lipid metabolism and clock gene mRNA rhythms, and remodel the triglyceride lipidome in mouse liver. マウス肝臓でアルコールと肝臓時計障害は小脂肪滴を特徴とする大滴性脂肪変性を増加し、脂肪代謝と時計遺伝子 mRNA 発現リズムを変えて、トリグリセリドのリポドームを改変する		
執筆者		
Valcin JA, Udoh US, Swain TM, Andringa KK, Patel CR, Al Diffalha S, Baker PRS, Gamble KL, Bailey SM.		
掲載誌		
Front Physiol. 2020; 11:1048. doi: 10.3389/fphys.2020.01048.		
キーワード		PMID:
アルコール関連肝疾患、概日時計、BMAL1、lipidomics、トリグリセリド、肝臓、脂肪酸		33013449
要旨		
<p>目的: 多量の飲酒で、脂肪代謝の調節不全が起こり、アルコール(Alc)関連肝疾患(ALD)の初期段階である肝脂肪変性が促進される。脂肪変性は大滴性と小滴性に分類され、大滴性脂肪変性(macrosteatosis, macrovesicular steatosis)は細胞核を圧排性に偏在させる巨大な脂肪滴からなり、最近では、小滴と大滴の脂肪滴が混在し、核の偏在がない大滴性脂肪変性(SDMS, small droplet macrosteatosis)が示されているが、脂肪変性の基盤となる分子現象やその病理的重要性は明らかでない。分子概日時計は、行動や代謝の日周リズムの同期で重要で、その障害は肝疾患などの発症に関係している。概日時計は、行動や代謝の日周リズムと同期している全身の分子振動子から構成されており、概日リズムは転写-翻訳フィードバック機構によって分子レベルで生成される。Alc消費が肝臓時計機能を変化させることが示されているが、肝脂質代謝の調節や肝障害に与えるAlcと肝臓時計障害の影響は分かっていない。本研究はこの点について検討した。</p> <p>方法: 肝特異的 <i>Bmal1</i> 欠損(LKO)マウスを使用した[<i>Bmal1</i>:時計遺伝子]。Alc(3%)は液体飼料で5週間与えた(初期ALD-肝脂肪変性モデル)。Alc処置後、マウスからZT(zeitgeber time)[外界の明暗周期で明周期の開始時刻をZT0、暗周期の開始時刻をZT12とする時刻]の4時間毎に血液と肝臓を採取して解析を行った。肝臓組織は、病理組織学法で評価した。リポドミクス(lipidomics)[生体内の個々の脂質分子を網羅的に分析する方法]は三連四重極質量分析計を使用して行った。mRNAはRT-PCR法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: Alc処置は、時計遺伝子 <i>Bmal1</i> や <i>Dbp</i> の mRNA レベルの日周リズムを減弱し、<i>Nr1d1</i>/REV-ERBa の位相を前進させ、<i>Clock</i>、<i>Noct</i>、<i>Nfil3/E4BP4</i> の変動周期を消失した。これらの障害は、LKOマウスでさらに増強されていた。Alc負荷LKOマウスは、Alc負荷対照マウスと比べて、血清TGレベルが増加し、肝TGレベル時間帯変動パターンが異なり、SDMSを示した。脂質代謝転写因子 mRNA レベルの日周リズムは、Alcと時計障害で変動した。また、Alcと時計障害、あるいはその両方で、脂肪酸合成と酸化、TG代謝回転、脂肪滴形成遺伝子の mRNA レベルの日周レベルが変化した。リポドミクス解析は、Alc、時計障害、その両方が、脂肪酸の飽和を変え、肝TGプールの脂肪酸構成を改変(高比率の長鎖および極長鎖脂肪酸)することを示した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、肝臓時計の障害は、Alc負荷マウスでSDMSを増加し、多様な時計遺伝子と脂肪代謝遺伝子 mRNA の24時間リズムを障害することを示している。Alcと肝臓時計障害、あるいはその両方は、肝TGプールリポドーム(lipidome)[細胞中の脂質の総体]の脂肪酸特性を改変する。肝臓時計は肝脂肪代謝の時間的制御の維持で重要であり、肝臓時計の障害はAlc関連肝脂肪変性を悪化させることが示唆される。</p>		