

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	21-224	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p><i>Depdc5</i> deficiency exacerbates alcohol-induced hepatic steatosis via suppression of PPARα pathway. <i>Depdc5</i> 欠損は PPARα経路の抑制によるアルコール性肝脂肪症を悪化させる</p>		
執筆者		
Xu L, Zhang X, Xin Y, Ma J, Yang C, Zhang X, Hou G, Dong XC, Sun Z, Xiong X, Cao X.		
掲載誌		
Cell Death Dis. 2021; 12(7):710. doi: 10.1038/s41419-021-03980-6.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患、肝脂肪症、炎症、DEPDC5、PPAR α 、mTORC1		34267188
要旨		
<p>目的:アルコール性肝疾患(ALD)では三段階の肝障害(脂肪症、肝炎、肝硬変)が生じる。肝臓の恒常性を維持し、病的状態を防ぐために mTORC1 の適切な調節が必要とされる。マウスでの mTORC1 の機能抑制で、SREBP1[脂肪酸代謝に関与]標的遺伝子発現が阻害され、食物誘導性肝脂肪蓄積が抑制される。しかし、ALD における mTORC1 経路の役割は良く分かっていない。GATOR1 複合体構成タンパク質である DEP ドメイン含有タンパク質 5(DEPDC5)は、RagA/B の GTPase 活性化タンパク質(GAP)として機能して、mTORC1 経路のアミノ酸感知の抑制性調節因子として働く。本研究は、エタノール負荷マウスあるいは ALD 患者肝での mTORC1 活性調節における DEPDC5 の関与について検討した。</p> <p>方法:ヒトでの実験はアルコール性肝炎患者から得た肝臓を対象とした。動物実験は、肝臓特異的 <i>Depdc5</i> 欠損マウス(<i>Depdc5</i>-LKO)を作成して使用した。ALD マウスモデルは、エタノールを Gao-binge 法あるいは Lieber-DeCarli 液体飼料投与方法(5%エタノール、5週間)で負荷して作成した。肝組織検索は免疫組織化学法で行い、肝ミトコンドリアの形態は透過型電子顕微鏡で解析した。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。</p> <p>結果:本研究では、ALD 発症での DEPDC5 の <i>in vivo</i> での役割について、GATOR1 の阻害効果の消失によって mTORC1 経路が持続的に活性化されている <i>Depdc5</i>-LKO を使用して検討した。肝 <i>Depdc5</i> 欠損で軽度の肝肥大と肝障害が生じ、高脂肪食誘導性肝脂肪症が防御された。ALD モデルマウス肝で、mTORC1 情報の著しい活性化が生じ、DEPDC5 タンパク質レベルは減少した。また、AH 患者肝臓でも DEPDC5 タンパク質レベルが減少していた。<i>Depdc5</i>-LKO へのエタノール投与で、重篤な肝脂肪症と炎症が生じ、酸化ストレスが増加した。WT あるいは <i>Depdc5</i>-LKO へのトリニ 1(選択的 mTOR 阻害剤)処置は、mTORC1 活性を抑制し、エタノールによる肝脂肪症と炎症を改善した。WT へのエタノール投与で生じた PPARαの発現減少は、<i>Depdc5</i> 欠損で増強された。ALD での mTORC1 の持続的活性化の結果として、肝での脂肪酸酸化調節因子である PPARαの抑制が示された。このことと一致して、PPARα刺激薬フェノフィブラートの処置で、エタノールによる肝脂肪症と炎症は改善された。</p> <p>結論:肝特異的 <i>Depdc5</i> 欠損は mTORC1 の過剰活性化を生じ、エタノール性肝脂肪症と炎症を悪化させる。mTORC1 の持続的活性によって生じる PPARα誘導性脂肪酸酸化の抑制が、エタノールによる肝脂肪症と炎症に関与している。本研究の結果は、初めて <i>in vivo</i> で、ALD の病理における肝 mTORC1 の過剰活性化について示し、ALD の発症における肝 DEPDC5 の <i>in vivo</i> での役割に新たな知見を提示するものである。</p>		