

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	21-239	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
<p>Activation of mTORC1 by free fatty acids suppresses LAMP2 and autophagy function via ER stress in alcohol-related liver disease.                      アルコール性肝疾患で遊離脂肪酸による mTORC1 の活性化は ER ストレスを介して LAMP2 とオートファジー機能を抑制する</p>		
<b>執筆者</b>		
Guo W, Zhong W, Hao L, Sun X, Zhou Z.		
<b>掲載誌</b>		
Cells. 2021; 10(10):2730. doi: 10.3390/cells10102730.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール性肝疾患 ALD、mTORC1、遊離脂肪酸、オートファジー		34685712
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> アルコール性肝疾患 (ALD) の機序について多くの研究が行われているが、現時点で効果的な治療法はまだない。mTOR は、2 種類の複合体 (mTORC1 と mTORC2) から成り、mTORC1 情報伝達は細胞増殖やオートファジー (Apg)、脂質代謝、肝細胞アポトーシスなど様々な細胞過程の調節に関与し、mTORC1 の異常な活性化が ALD の病理に関連していると示唆されているが、ALD で mTORC1 情報伝達が果たしている詳細な機序は不明である。一方、パルミチン酸 (PA) のような肝遊離脂肪酸 (FFA) の蓄積が ER ストレス経路を活性化し、LAMP2 仲介性 Apg 経路を低下させてアルコールによる肝障害が生じることが報告されている。また、FFA が mTORC1 を活性化し、活性酸素種の産生やアポトーシス、代謝的变化を生じることが、他の疾患モデルで示されている。しかし、ALD の病理に、このような変化が関与しているかは不明である。本研究は、FFA と mTORC1 情報伝達との機能的連関と、その ALD での Apg 系障害への関与について検討した。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6J マウス、Hepa-1c1c7 細胞、アルコール性肝炎患者 (AH) からの試料を使用した。マウスへの慢性アルコール負荷 (CAF) は Lieber-DeCarli 液体飼料を 8 週間投与した。mTORC1 阻害剤ラパマイシン (RAPA) は 0.04 mg/日、3 日/週をアルコール投与 6-8 週目に投与した。マウス肝組織は免疫組織化学法で解析した。脂肪蓄積による細胞の変化は、Hepa-1c1c7 細胞を PA (100 μM、24 時間) と RAPA (50 nM) で処置して検討した。肝臓情報伝達系の変化は MPO、リン酸化 (p-) mTORC1、p-S6、LAMP2、LC3II [オートファゴソーム形成指標、Apg の進行で分解される] を免疫蛍光法とウエスタンブロット法で測定して評価した。mRNA は RT-PCR 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> Hepa-1c1c7 細胞の PA 処置で細胞障害が生じ、この障害には ER ストレス (ATF4 と CHOP レベルの増加) や LAMP2 の減少、Apg の抑制が関与し、これらの障害は RAPA 処置で軽減された。また、Hepa-1c1c7 細胞の CHOP 欠損の結果は、FFA による LAMP2 の抑制は mTORC1-ATF4-CHOP 情報伝達の下流にあることが示した。マウスへの CAF で、肝臓 p-S6 が増加し、mTORC1 の活性化が示された。さらに、CAF で LAMP2 は減少し、一方、LC3II、ATF4、CHOP レベルは増加した。RAPA 投与は、CAF による p-S6 増加を抑制し、ER ストレスを軽減し、Apg 機能を改善 (LC3II 増加の抑制) した。さらに、RAPA は、CAF で生じたマウス肝臓での FFA と TG の蓄積、肝障害、炎症を軽減した。また、ヒト AH 肝細胞では p-mTORC1 と p-S6、CHOP レベルが増加していた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、肝 FFA は mTORC1 情報伝達を活性化し、その結果、ER ストレスが誘導され、そして、LAMP2-Apg 経路が抑制されて ALD での肝細胞障害を生じる脂肪毒性を發揮することを示している。RAPA は mTORC1 の活性化を阻害して ER ストレスを抑制し、LAMP2 と Apg 機能の低下を改善してアルコールによる肝障害を軽減する。本研究は、肝 FFA の ALD 病理での役割に新たな知見を加え、mTORC1-ATF4-CHOP-LAMP2 経路の調節による FFA の脂肪毒性を標的とした治療法開発の可能性を提示するものである。</p>		