研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-540		21-242	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Activation of PPARα-catalase pathway reverses alcoholic liver injury via upregulating NAD synthesis and accelerating alcohol clearance.
PPARα−カタラーゼ経路の活性化は NAD 生合成の増加とアルコール処理の促進を介してアルコール性肝障害を回復する

執筆者

Yue R, Chen GY, Xie G, Hao L, Guo W, Sun X, Jia W, Zhang Q, Zhou Z, Zhong W.

掲載誌

Free Radic Biol Med. 2021; 174:249-263. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.005.

キーワード	PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、PPARα、カタラーゼ、NAD 生合成	34390780

要　旨

目的：エタノールとその代謝物は肝臓に対して毒性効果を持ち、そのことがアルコール（Alc）性肝疾患（ALD）の病因となっている。それゆえ、Alc 代謝とその除去のバランスの理解が、有害な代謝副産物の蓄積を低下させる方策の探索で必要とされる。Alc は肝細胞で 3 種類の酸化的経路（Alc 脱水素酵素（ADH）、CYP2E1、カタラーゼ（Ctl））で代謝されてアセトアルデヒドが生成し、その後、アルデヒド脱水素酵素（ALDH）2 で代謝が行われる。ADH と ALDH2 の反応には NAD^+が関与し、NAD^+/NADH 比の低下で肝細胞は還元環境になる。一方、CYP2E1 による代謝で ROS の H_2O_2が産生され、Ctl 経路は H_2O_2を分解する。CYP2E1 の阻害で Alc 性脂肪肝が阻止され、その機序には PPARαの発現増加が関与している。また、PPARαは NAD^+生合成と Ctl を調節していることが示唆されており、これらの観点から、本研究は Alc 解毒での PPARαの役割を検討した。

方法：対象には重篤な Alc 性肝炎（sAH）患者の肝臓試料を用い、肝 PPARαと Ctl レベルを検討した。マウスの実験には、C57BL/6J マウスとカタラーゼ欠損マウスを使用した。マウスには Alc を Lieber-DeCarli 液体飼料を 8 週間投与した。PPARα作動薬 Wy14,643（25 mg/L）は Alc 投与 8 週目に投与した。*In vitro* の実験には、Hepa1c1c7 細胞を使用した。肝臓組織は免疫組織化学法と免疫蛍光組織法で解析した。肝組織 Alc 代謝物はメタボロミクス（Metabolomics）［生命活動によって生じる特異的な内因性代謝物を網羅的に分析する技術］および標的分子メタボロミクスで解析した。PPARα活性は 2 本鎖 DNA への結合で測定した。mRNA は RT-qPCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。

結果：sAH 患者肝臓で、PPARαと Ctl のタンパク質レベルが減少していた。マウスへのエタノール投与で、PPARαレベルの減少と活性化抑制、肝障害、脂質蓄積、肝細胞壊死性変性が生じたが、Wy14,643 による PPARαの再活性で、Alc によるこれらの変化は回復した。さらに、PPARαの活性化で Alc による ER ストレスが改善された。肝メタボロミクス解析は、トリプトファン−NAD 経路の調節における PPARαの関与を示した。PPARαの活性化は Alc 代謝を CYP2E1 経路から Ctl 経路へ転換し、Alc 処理が加速された。Ctl 欠損マウスは、Alc 代謝や H_2O_2処理の能力がなく、Alc による肝障害（肝臓炎症、酸化ストレス、ER ストレス）を受けやすかった。Hepa1c1c7 細胞の H_2O_2処置で細胞 NAD プールサイズが減少し、NAD^+/NADH 比が低下した。

結論：本研究の結果は、PPARαはエタノール代謝を ROS 生成性 CYP2E1 経路から ROS 消去性 Ctl 経路に移行させ、Alc 除去を促進することを示し、肝 Alc 解毒での PPARαの重要な役割を示唆している。また、本研究は、Ctl 仲介性 H_2O_2除去が PARαによる NAD プール（NAD^+/NADH 比）の維持に貢献していることを示し、Alc 解毒における PPARα−Ctl 経路の新たな観点を提示するものである。