研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-540		21-245	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

ATF4 activation promotes hepatic mitochondrial dysfunction by repressing NRF1-TFAM signalling in alcoholic steatohepatitis.
アルコール性脂肪性肝炎で ATF4 の活性化は NRF1-TFAM 情報伝達の抑制によって肝ミトコンドリアの機能不全を促進する

執筆者

Hao L, Zhong W, Dong H, Guo W, Sun X, Zhang W, Yue R, Li T, Griffiths A, Ahmadi AR, Sun Z, Song Z, Zhou Z.

掲載誌

Gut. 2021; 70(10):1933-1945. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321548.

キーワード	PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、ER ストレス、ミトコンドリア生合成、ATF4 酸化的リン酸化、NRF1-TFAM 経路	33177163

要　旨

目的：ミトコンドリア（Mit）の機能不全はアルコール（Alc）性疾患（ALD）の病理になっているが、しかし、その機序は十分に理解されていない。我々は、Alc による肝 Mit 機能不全は活性化転写因子 4（ATF4）の活性化と関連していることを報告した。ATF4 は脂肪変性、酸化ストレス、アポトーシスに関与する遺伝子を調節している。本研究は、Alc 性肝 Mit 機能不全における AFT4 の機能と機序についてさらに検討を加えた。

方法：Alc 性肝炎患者（AH）の肝臓試料、C57BL/6J マウス、肝特異的 *ATF4* 欠損マウス、肝特異的 *TFAM* 過剰発現マウスを使用した。マウスへの Alc 負荷は、Gao-binge 法［NIAAA モデル］で行い、マウスから肝組織あるいは初代肝細胞を調製して解析を行った。一部の実験には VL-17A 細胞を用いた。Mit 呼吸消費は Seahorse XF-96 細胞外フラックスアナライザーで、肝の好中球とクッパー細胞はフローサイトメトリー法で、ROS 産生は H2DCFDA あるいは MitoSOX Red を使用して測定した。Mit 膜電位は TMRE 蛍光色素を使用して、肝アポトーシスはアネキシン V 染色で評価した。肝組織は免疫組織化学法で解析した。

結果：AH 肝臓では、ATF4 レベルの増加と ER ストレス情報 PERK-eIF2α-ATF4 の亢進が見られた。マウスの *ATF4* 欠損は Alc による肝脂肪変性や炎症、細胞死を改善した。また、*ATF4* 欠損は Alc による TFAM 減少の回復を伴って、Alc で生じた Mit 生合成や呼吸機能の障害を抑制した。VL-17A 細胞での結果は、TFAM 発現が ATF4 によって抑制的に調節されていることを示した。VL-17A 細胞の TFAM の欠損で、Alc による Mit 機能不全と細胞死に対する *ATF4* 欠損の防御効果が消失した。さらに、マウス肝細胞での *TFAM* 過剰発現で Alc による Mit 機能不全と肝障害は抑制された。*ATF4* 欠損の実験から、ATF4 は TFAM の主要調節因子である *NRF1* の転写活性を抑制することが示された。AH 肝臓で、ATF4 活性化、NRF1-TFAM 経路の混乱、Mit 機能不全が生じていることが確認された。

結論：本研究は、これまでで初めて、ATF4 が細胞ストレスを ER から Mit へ伝達することで ALD の進展で重要な役割を果たしていることを示した。肝 ATF4 は NRF1-TFAM 経路の混乱によって、Alc による Mit 機能不全と肝障害で病理的役割を果たしている。ATF4、あるいは NRF1-TFAM 情報伝達下流を標的とする介入は、ALD の阻止や治療で有効であると考えられる。