研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-540		21-259	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Depletion of mitochondrial methionine adenosyltransferase α1 triggers mitochondrial dysfunction in alcohol-associated liver disease.
アルコール関連肝疾患でミトコンドリアのメチオニンアデノシル転移酵素α1 の低下はミトコンドリア機能不全を引き起こす

執筆者

Barbier-Torres L, Murray B, Yang JW, Wang J, Matsuda M, Robinson A, Binek A, Fan W, Fernández-Ramos D, Lopitz-Otsoa F, Luque-Urbano M, Millet O, Mavila N, Peng H, Ramani K, Gottlieb R, Sun Z, Liangpunsakul S, Seki E, Van Eyk JE, Mato JM, Lu SC.

掲載誌

Nat Commun. 2022; 13(1):557. doi: 10.1038/s41467-022-28201-2.

キーワード	PMID:
アルコール関連肝疾患、メチオニンアデノシル転移酵素、ミトコンドリア	35091576

要　旨

目的：肝障害の主要原因であるアルコール関連肝疾患（ALD）の有力な機序や治療標的に関する多くの進展にも関わらず、禁酒以外の効果的な治療はなく、新たな治療法につながる ALD 病理の分子機序を明らかにすることが必要とされる。肝臓のメチオニンアデノシル転移酵素（MAT）α1 は、主要な生物的メチル供与体である S-アデノシルメチオニンの合成を触媒する。MATα1 は肝細胞ミトコンドリア（Mit）を標的として肝細胞の機能を調節し、また、ALD では MATα1 活性の低下と Mit の機能不全が生じる。しかし、ALD における Mit MATα1 の役割は検討されていない。肝 PIN1 イソメラーゼは、標的タンパク質の Mit 転移に関与し、Mit 機能や酸化ストレスを調節しており、また、MATα1 は PIN1 結合モチーフ（セリン 114−プロリン 115）を含んでいる。一方、CK2 セリン/スレオニンキナーゼがエタノール（EtOH）処置肝細胞で増加することが示されている。これらのことから、本研究は ALD における Mit MATα1 の役割について、PIN1 と CK2 との関連から検討を加えた。

方法：ヒト検体での実験は、ALD 患者肝移植時の外植片で行った。動物実験は、雌性 C57BL/6 マウスを用いて、EtOH 処置は NIAAA モデルで行い、肝 Mit を採取して解析を行った。また、*in vitro* の実験には AML-12 細胞と HepG2 細胞を使用した。Mit のリン酸化は Phos-tag 法で、呼吸活性は extracellular flux analyzer で、膜電位は TMRE で、ROS 産生は MitoSOX Red kit で測定した。タンパク質相互作用は免疫沈降法で、肝タンパク質は質量分析−プロテオミクスで解析した。

結果：ヒト ALD 肝検体と EtOH 投与マウス肝臓、EtOH 処置 AML-12 細胞で Mit MATα1 タンパク質の減少が見られ、また、MATα1 は PIN1 と相互作用し、アルコールはその相互作用を増加した。AML-12 細胞と HepG2 細胞での PIN1 レベルの抑制、あるいは増加処置の結果から、PIN1 は Mit の MATα1 量を負に調節することが示された。AML-12 細胞の *Pin1* あるいは *Csnk2a1* の抑制で、EtOH による Mit MATα1 レベルの減少は阻止された。アルコールは、MATα1 と PIN1 との相互作用する促進する MATα1 セリン 114 のリン酸化を行う CK2 を活性化し、そのことで MATα1 の Mit 局在を阻害した。PIN1−MATα1 相互作用の遮断で Mit MATα1 レベルは増加し、アルコールによる Mit 機能不全と脂質蓄積が防御された。通常、MATα1 は Mit の代謝過程に関与する蛋白質と相互作用する。Mit MATα1 量の維持は、Mit タンパク質の高いメチル化や Mit タンパク質の発現と相関していた。

結論：本研究の結果は、Mit MATα1 は肝 Mit 機能で重要であり、CK2 によるセリン 114 のリン酸化と PIN1 との相互作用を介した Mit MATα1 の低下が ALD で生じていることを示している。PIN1−MATα1 相互作用の遮断や CK2 発現抑制で、Mit MATα1 が増加してアルコールによる Mit 障害や脂質蓄積が抑制されることから、これらの治療標的としての可能性が考えられる。