

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-238	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p>Induction of the hepatic aryl hydrocarbon receptor by alcohol dysregulates autophagy and phospholipid metabolism via PPP2R2D. アルコールによる肝臓芳香族炭化水素受容体の誘導は PPP2R2D を介してオートファジーとリン脂質代謝の調節不全を生じる</p>		
執筆者		
Kim YS, Ko B, Kim DJ, Tak J, Han CY, Cho JY, Kim W, Kim SG.		
掲載誌		
Nat Commun. 2022; 13(1):6080. doi: 10.1038/s41467-022-33749-0.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、AhR、脂質代謝、オートファジー、PPP2R2D、AMPK		36241614
要旨		
<p>目的:アルコール性肝疾患(ALD)は最も多い肝疾患であり、中性脂肪の蓄積と脂質代謝の混乱が肝機能不全や肝炎をもたらす。芳香族炭化水素受容体(AhR)は代謝が活発な組織で発現しているが、AhR が仲介するオートファジーを介した脂質代謝、特にリン脂質/スフィンゴ脂質の分解の機序に対するアルコールの影響は検討されていない。本研究は、この点について検討を加えた。</p> <p>方法:ALD 患者肝試料と C57BL/6 マウス、肝特異的 Ahr 欠損(Ahr HKO) マウスを使用した。In vitro の実験には HepG2 細胞と AML-12 細胞、マウスから調製した肝細胞(mPH)を用いた。マウスへのエタノール(5%v/v)投与は Lieber-DeCarli 液体飼料で 4 週間行い、慢性多量処置ではさらに 5 g/kg を経口投与した(NIAAA モデル)。エタノール処置後、マウスから肝臓を調製し、解析を行った。アルコール負荷による遺伝子とタンパク質の発現変化は、RNA-seq 解析とトランスクリプトーム解析で評価した。脂質の変化は LC-MS/MS 法によるメタボロミクス(Metabolomics)/リポドミクス(Lipidomics)で解析した。オートファジーは Ad-mcherry-GFP-LC3 を用いた Autophagic flux assay で測定した。タンパク質と遺伝子の相互作用はルシフェラーゼレポーターアッセイで評価した。mRNA は qRT-PCR 法で、組織タンパク質は免疫ブロット法で測定した。</p> <p>結果:アルコール負荷で、マウス肝細胞の AhR 発現と活性化が生じ、この結果は mPH と AML-12 細胞でも確認された。アルコール負荷マウスで、AhR の内因性リガンドであるキヌレニンレベルは、肝トリプトファン代謝酵素の増加と共に上昇した。アルコール、あるいはキヌレニン処置は、AhR を活性化し、これには AMPK 阻害によるオートファジーの調節不全が伴っていた。プロテインホスファターゼ 2 調節サブユニット-B デルタ(Ppp2r2d)が AhR の転写標的として同定され、PPP2R2D 依存性 AMPKαの脱リン酸化は、オートファジーを抑制し、ミトコンドリアの機能不全を生じた。肝臓特異的 AhR 欠損(Ahr HKO マウス、in vitro での siRNA 処置)で、アルコールによる肝脂肪症が抑制され、これにはアルコール曝露で生じたリン脂質/スフィンゴ脂質含量の変化の改善が伴っていた。AhR 標的(PPP2R2D)の変化は、ヒト患者標本でも確認された。</p> <p>結論:本研究の結果は、アルコールで増加したキヌレニンによって活性化された肝細胞 AhR は、PPP2R2D を誘導して AMPK 情報を抑制し、その結果、肝臓オートファジーが阻害され、肝臓リン脂質/スフィンゴ脂質含量が変化し(脂質蓄積)、肝障害の進展が促進されることを示している。肝細胞特異的 Ahr の欠損で、アルコールで生じたオートファジーの調節不全や肝脂肪症、ミトコンドリア機能不全が抑制され、リン脂質/スフィンゴ脂質レベルの恒常性が回復することから、Ahr と PPP2R2D の阻害は ALD の治療で有望であると考えられる。</p>		