

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-245	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Role of AMPK-SREBP signaling in regulating fatty acid binding-4 (FABP4) expression following ethanol metabolism. エタノール代謝後の脂肪酸結合タンパク質-4 (FABP4) 発現の調節における AMPK-SREBP 情報の役割		
執筆者		
Attal N, Marrero E, Thompson KJ, McKillop IH.		
掲載誌		
Biology (Basel). 2022; 11(11):1613. doi: 10.3390/biology11111613.		
キーワード		PMID:
アルコール、肝疾患、CYP2E1、SREBP-1c、AMPK α 、脂肪酸結合タンパク質		36358315
要旨		
<p>目的: 過剰なエタノール(EtOH)摂取で生じるアルコール性肝疾患(ALD)の初期段階は、肝細胞の脂肪蓄積を特徴としている。肝臓の遊離脂肪酸(FFA)の分離、輸送、貯蔵は、脂肪酸結合タンパク質-1 (FABP1)などの経路を介して生じる。一方、<i>FABP4</i> は通常肝臓では発現していないが、ALD で誘導されることが報告されており、ALD での肝脂肪蓄積に <i>FABP4</i> 産生の増加が関与している可能性がある。また、<i>FABP4</i> は肝臓がん腫瘍細胞の成長と遊走を促進することが示されている。本研究はアルコール脱水素酵素(ADH)と CYP2E1 に依存した EtOH 代謝[結果として産生されるアセトアルデヒド]がトリグリセリド蓄積と <i>FABP4</i> 産生を変化させる機序について検討を加えた。</p> <p>方法: ADH を発現させた HepG2 細胞 (VA-13^{ADH+})と CYP2E を発現させた HuH7 細胞 (HuH7^{CYP+})、CYP2E1 安定発現 HepG2 細胞 (E7)を使用して、ADH 阻害剤 4-メチルピラゾールあるいは CYP2E1 阻害剤クロメチアゾールの存在下(48 時間)で、エタノール(0-100 mM)代謝の効果について、細胞の FFA 含量と <i>FABP4</i> mRNA および培養液の <i>FABP4</i> タンパク質発現を解析して検討した。また、細胞のエタノール処置による AMPKαやアセチル-CoA カルボキシラーゼ (ACC)、ステロール調節エレメント結合タンパク質-1c (SREBP-1c)の発現と Lipin-1β活性、および、それらの核と細胞質の局在変化について解析した。一部の実験では、細胞に AMPKαを過剰発現させて使用した。<i>FABP4</i> タンパク質は ELISA 法で、その他のタンパク質はウエスタンブロット法で測定した。mRNA は qRT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果: エタノール処置した VA-13^{ADH+}で <i>FABP4</i> mRNA の変化はなく、一方、エタノール処置 HuH7^{CYP+}で <i>FABP4</i> mRNA/タンパク質発現が増加した。さらに、CYP2E1-EtOH 代謝(エタノール処置 E7 または HuH7^{CYP+})は FFA 蓄積を増加した。CYP2E1-EtOH 代謝後の情報伝達経路活性の解析で、AMPKα活性は低下し、核 SREBP-1c 局在が増加した。CYP2E1-EtOH 依存性 FFA 蓄積と <i>FABP4</i> 発現増加の調節における AMPKα-SREBP-1c の役割は薬理的阻害剤(化合物 C、ファトスタチン)と AMPKαの過剰発現で確認された。ACC 阻害剤(Cpd9)あるいは Lipin-1β阻害剤 (PHC)は、CYP2E1-EtOH 代謝による FFA 蓄積や <i>FABP4</i> mRNA 発現、<i>FABP4</i> タンパク質分泌を阻止しなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、CYP2E1-EtOH 代謝は AMPKαのリン酸化を阻害し、SREBP-1c 依存性機序を介して FFA 蓄積と <i>FABP4</i> mRNA 発現ならびに <i>FABP4</i> タンパク質分泌を促進することを示唆している。また、増加した <i>FABP4</i> はアルコール性肝疾患での腫瘍細胞の成長を促進することが示唆される。</p>		