

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-253	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Hif-2 α regulates lipid metabolism in alcoholic fatty liver disease through mitophagy. Hif-2 α はマイトファジーを介してアルコール性脂肪性肝疾患の脂質代謝を調節している		
執筆者		
Wu MF, Zhang GD, Liu TT, Shen JH, Cheng JL, Shen J, Yang TY, Huang C, Zhang L.		
掲載誌		
Cell Biosci. 2022; 12(1):198. doi: 10.1186/s13578-022-00889-1.		
キーワード		PMID:
アルコール性脂肪性肝疾患 AFLD、Hif-2 α 、 β -酸化、マイトファジー、BNIP3		36476627
要旨		
<p>目的:アルコール性脂肪性肝疾患(AFLD)は、軽度の肝臓炎症と肝脂質蓄積で生じる肝障害を特徴としている。脂肪代謝の混乱は AFLD の発症と進展の両方で重要な役割を果たしているが、しかし、その調節機序は不明である。脂肪酸のβ-酸化が脂肪代謝の制御で決定的な因子であることが示されており、脂肪酸β-酸化は PPAR-α/PGC-1αなどのいくつかの情報伝達経路で仲介されている。また、肝臓は障害されたミトコンドリアの除去に関与しているマイトファジー(Mpg)で保護されているが、PPAR-α/PGC-1α系を介した脂肪酸β-酸化への Mpg の影響は明白ではない。Hif-2αは核受容体の Hif(低酸素誘導性因子)ファミリーの一員で、肝臓脂肪酸β-酸化の調節に関与している。しかし、AFLD での Hif-2αの機能的役割は不明である。これらのことから、本研究は、エタノール(EtOH)消費後の PPAR-α/PGC-1α情報伝達系と肝臓脂肪酸β-酸化での Hif-2αの役割と、AFLD での Mpg の役割について検討を加えた。</p> <p>方法:C57BL6/L マウスを使用した。AFLD モデルは、Gao-binge 投与方法[NIAAA モデル]で EtOH を 16 日間投与して作成した。処置後、マウスから血液と肝臓を採取して解析を行った。肝組織は免疫組織化学法、透過型電子顕微鏡法、免疫蛍光染色法で解析した。また、一部の実験には AML-12 細胞を使用した。細胞生存率は MTT 試験で、Mpg は Mito Tracker Red と LC3B を使用して測定した。mRNA は qRT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果:マウスの EtOH 負荷で、肝脂質蓄積と肝障害が生じた。また、EtOH 負荷マウスと EtOH 曝露 AML-12 細胞で、Hif-2αの発現と核局在が増加し、脂肪酸β-酸化の酵素である CPT-1αと MCAD の発現が低下した。AML-12 細胞での Hif-2αの阻害(PT2399)あるいは欠損(siRNA)で、脂肪酸β-酸化と BNIP3[Mpg 関連タンパク質]依存性 Mpg が増加し、EtOH で生じた変化が回復した。Hif-2αの発現低下は、肝臓脂肪酸β-酸化に関与する PPAR-α/PGC-1α情報伝達経路を BNIP3 依存性 Mpg を介して活性化し、AFLD の進展を抑制した。</p> <p>結論:本研究の結果は、Hif-2αは肝脂肪酸β-酸化と BNIP3 依存性 Mpg の負の調節因子として機能し、肝脂肪症や AFLD の進展を促進することを示している。Hif-2αは肝脂肪酸β-酸化に関連している PPAR-α/PGC-1α情報伝達を、BNIP3 依存性 Mpg に依存した様式で制御している。このことは、Hif-2αやその関連経路は AFLD の阻止や治療での有望な治療標的であることを示唆している。</p>		