

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-266	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Loss of hepatic DRP1 exacerbates alcoholic hepatitis by inducing megamitochondria and mitochondrial maladaptation. 肝 DRP1 の損失はメガミトコンドリアとミトコンドリア機能不適応を誘導してアルコール性肝炎を悪化させる		
執筆者		
Ma X, Chen A, Melo L, Clemente-Sanchez A, Chao X, Ahmadi AR, Peiffer B, Sun Z, Sesaki H, Li T, Wang X, Liu W, Bataller R, Ni HM, Ding WX.		
掲載誌		
Hepatology. 2023; 77(1):159-175. doi: 10.1002/hep.32604.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝炎、DRP1、メガミトコンドリア、マイトファジー		35698731
要旨		
<p>目的: 肝細胞でのメガミトコンドリア (mgMit) 形成増加とマイトファジー (Mpg) の障害がアルコール (Alc) 関連肝疾患 (ALD) の病理に関連していることが報告されている。Mit の機能不全はアポトーシスとアポトーシス因子 (チトクローム C や Mit DNA) の遊離による炎症応答を増加する。Mit DNA (mtDNA) は cGAS (cyclic GMP-AMP synthase) とインターフェロン (IFN) 遺伝子 STING (stimulator of interferon gene) を活性化して、IFN 調節因子 (IRF3、IRF7) の活性化を生じる。Mit の恒常性の維持で、機能不全となった Mit は Mpg で排除され、生合成された Mit で置換される。しかし、Alc 摂取後、Mit 動的挙動や Mpg が、Mit 適応や cGAS-IRF3 経路に与える影響は分かってない。これらの点について、本研究は、Alc 消費で増加する mgMit 形成の機序と Mit の動的挙動に関連している DRP1 (dynamin-related protein 1) に焦点をあてて検討を加えた。</p> <p>方法: C57BL/6J マウス (WT) と DRP1 欠損マウス (L-DRP1 KO) を作成して使用した。また、Alc 性肝炎 (AH) 患者の肝臓試料を使用した。マウスへは Gao-binge 投与方法で 10 日間エタノールを負荷し、その後肝臓を調製して解析を行った。ヒト肝臓試料およびマウス肝臓の遺伝子発現は RNA-seq 分析と qPCR 法で評価した。Mpg は Cox8-GFP-mCherry を使用して測定した。Mit 生体エネルギー機能は Seahorse XF24 細胞外フラックスアナライザーで測定した。肝臓組織は、電子顕微鏡法、免疫組織化学法、免疫蛍光組織化学法で解析した。mtDNA は qRT-PCR 法で測定した。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と ChIP アッセイで解析した。</p> <p>結果: AH 患者肝臓試料と Alc 負荷マウスで、肝 mgMit の蓄積増加を伴って肝 DRP1 は減少した。機序解析実験で、Alc 負荷は転写因子 EB (TFEB) 仲介性 DNML (DRP1 遺伝子) 誘導の障害によって DRP1 を減少することが示された。L-DRP1 KO は、肝障害と炎症の増加を伴って、mgMit の増加と Mpg の低下を示し、これらは、Alc の負荷でさらに悪化した。メタボロミクス分析で、Alc 摂取は Mit 酸素消費、肝 NAD⁺ やアシルカルニチン、ケトンレベルの増加を生じることが示された。これらの増加は、L-DRP1 KO では抑制されていて、DRP1 の損失は Alc 誘導性代謝ストレスに対する適応障害を導くことが示唆される。RNA-seq 法と RT-qPCR 法による解析で、L-DRP1 KO で Alc 負荷の有無に関わらず、cGAS-STING-IFN 経路の遺伝子発現の増加が示された。Alc 負荷 L-DRP1 KO では細胞質 mtDNA と Mit 機能不全が増加し、その結果、cGAS-STING-IFN 情報伝達経路の活性化と肝障害が生じていた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、Alc 消費は肝 DRP1 を減少し、その結果、mgMit と Mit 適応障害 (Mpg の障害) が増加して Mit 仲介性炎症と細胞障害によって AH や ALD が促進されることを示している。</p>		