

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-272	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b> RAGE promotes dysregulation of iron and lipid metabolism in alcoholic liver disease. RAGE はアルコール性肝疾患で鉄代謝と脂質代謝の調節不全を促進する		
<b>執筆者</b> Li Y, Qin M, Zhong W, Liu C, Deng G, Yang M, Li J, Ye H, Shi H, Wu C, Lin H, Chen Y, Huang S, Zhou C, Lv Z, Gao L.		
<b>掲載誌</b> Redox Biol. 2023; 59:102559. doi: 10.1016/j.redox.2022.102559.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール性肝疾患、RAGE、鉄代謝、マクロファージ、酸化ストレス、炎症		36502724
<b>要旨</b> <p><b>目的:</b> アルコール性肝疾患 (ALD) の発病機序には酸化ストレス、グルタチオン欠乏、栄養失調、鉄過負荷、エタノール (EtOH) による腸内毒素露出の誘導と、それに続くマクロファージの活性化が重要な役割を果たしている。多量の EtOH による ALD には肝臓炎症の活性化と鉄の過負荷 (鉄沈着症) が関連している。終末糖化産物受容体 (RAGE) は肝細胞とマクロファージで発現していて、多様なリガンドに結合し、炎症や酸化ストレス、アポトーシス、線維症などに関与している。通常の生理的状態で、ヘムは鉄を結合し酸素分子を運搬している。ヘムは RAGE のリガンドで、鉄の摂取で RAGE 経路の活性化が生じる。これらのことから、RAGE と鉄代謝との間の双方向の相互作用があることが示唆される。しかし、ALD おける RAGE の役割は不明であり、本研究は ALD での鉄恒常性に対する RAGE の効果について検討した。</p> <p><b>方法:</b> RAGE 欠損 (RAGE<sup>-/-</sup>) マウスと C57BL/6 (WT) マウス、AML-12 細胞および ALD 患者 (24 名) 血清試料を使用した。マウスへ EtOH (5%) を Lieber-DeCarli 液体飼料で 7 週間投与した。EtOH 投与に付随して RAGE 阻害剤 FPS-ZM1 (FZ)、脂質過酸化阻害剤 Fer-1、鉄キレート剤 DFO の投与を行った。肝細胞での RAGE の過剰発現は、EtOH 負荷 1 週間前に AAV-RAGE を投与して行った。肝臓組織は組織化学法と電子顕微鏡で評価し、mRNA は qPCR 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><b>結果:</b> WT マウスへの慢性 EtOH 負荷で、肝脂肪症 (肝脂質蓄積) と炎症 (IL-6 と CCL-2 発現)、酸化ストレス、脂質過酸化および RAGE 発現の増加が見られた。これらの変化は、RAGE 欠損 (RAGE<sup>-/-</sup>) あるいは RAGE 阻害剤の投与で阻止された。EtOH 負荷による鉄代謝関連タンパク質 [鉄輸送タンパク質トランスフェリン (Tf)、Tf 受容体 (TfR)、鉄ポンプタンパク質フェロポーチン 1 (FPN1) 結合タンパク質ヘプシジン (Hpc)、フェリチン (FT) 軽鎖 (FTL)、重鎖 (FTH)] の変化を検討した結果、EtOH 負荷で鉄取込み (Tf/TfR) と鉄貯蔵 (FTL) の増加や鉄排出 (FPN1/Hpc) の低下が生じ、鉄貯蔵の増加が認められた。また、ALD 患者で循環 Tf や Hpc、FT が増加し、これらは RAGE レベルと正の相関をしていた。WT マウスでの EtOH による鉄代謝の変化は、RAGE<sup>-/-</sup> マウスや RAGE 阻害で改善された。AML-12 細胞 RAGE の RNA 干渉による抑制で、EtOH 処置による ROS 蓄積が低下した。また、WT マウスの RAGE 過剰発現で肝脂肪症が悪化した。AML-12 細胞の EtOH 処置で、肝細胞では鉄貯蔵が増加したが、マクロファージでは鉄貯蔵が減少し、鉄代謝の機序に対して RAGE は異なった効果を示した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、アルコールによる RAGE の増加で肝脂質代謝異常、炎症、酸化ストレス、鉄過負荷が生じ、RAGE 欠損あるいは阻害でアルコールによる肝障害が改善されることを示している。RAGE は鉄輸送と貯蔵への影響を介して ALD を悪化させる。本研究は、RAGE の阻害がアルコール性肝障害を軽減する効果的な治療介入となることを示す前臨床知見を提示している。</p>		