

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-540	B-900	22-279	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
mTORC1 inhibition uncouples lipolysis and thermogenesis in white adipose tissue to contribute to alcoholic liver disease. mTORC1 の阻害は白色脂肪組織での脂肪分解と熱産生を脱共役してアルコール性肝疾患に寄与している			
執筆者			
Song Q, Chen Y, Ding Q, Griffiths A, Liu L, Park J, Liew CW, Nieto N, Li S, Dou X, Jiang Y, Song Z.			
掲載誌			
Hepatol Commun. 2023; 7(3):e0059. doi: 10.1097/HC9.0000000000000059.			
キーワード			PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、脂肪組織、脂肪分解、熱産生、脱共役、mTORC1			36757400
要旨			
<p>目的: ヒトと齧歯類には白色脂肪組織 (WAT) と褐色脂肪組織 (BAT) の 2 種類の脂肪組織がある。褐色脂肪細胞 (BAC) は BAT に存在する (古典的) BAC と、鼠径部 WAT (iWAT) の内部に存在する UCP1 発現ベージュ脂肪細胞 (BGAC) に分類される。WAT は余分なエネルギーの貯蔵に働き、BAC と BGAC は体温恒常性のために熱産生 (Tmg) に働く。BGAC は $\beta 3$ アドレナリン受容体 (ADRB3) 刺激で誘導され、褐色化 [分化] (browning) 過程を通じて BAC 様表現型を獲得する。脂肪組織の発熱活性は、Tmg のために脂肪分解による脂肪酸を利用している。それゆえ、脂肪分解と Tmg との緊密な共役は、体温の維持と脂質恒常性の維持で生理的に必須である。アルコール (Alc) による脂肪細胞脂肪分解の過剰活性化が示されているが、脂肪組織の Tmg 活性に対する Alc 摂取の影響や、その影響の疾患への関与は良く分かっていない。本研究は Alc 摂取の脂肪組織 Tmg 活性に対する効果と、変化した脂肪組織 Tmg の ALD への関与について検討した。</p> <p>方法: 雄性 C57BL/6J マウスと脂肪細胞特異的 Prdm16 欠損マウス (Adipo-Prdm16 KO) [Prdm16 は白色脂肪細胞の分化誘導転写因子] を使用した。マウスへのエタノール投与は、Lieber-DeCarli 液体飼料 5 週間と Gao-binge 投与方法で行った。選択的 ADRB3 刺激薬 CL3116,243 (CL)、ADRB3 拮抗薬 SR59230A、選択的 mTOR1 阻害薬ラパマイシン (Rap) は腹腔内投与した。処置後、マウス精巣上体脂肪組織から WAT と BAT を調製して解析を行った。mTOR1 の活性化は S6K1 のリン酸化で評価した。mRNA は qRT-PCR 法で、タンパク質はウェスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: マウスへの慢性 Alc 負荷 (AF) で肝臓脂肪蓄積増加、脂肪分解活性上昇、肝障害が生じた。AF は脂肪分解を亢進し、iWAT の BGAC の Tmg 活性を阻害 (Tmg 遺伝子 <i>Ucp1</i> 発現の抑制) し、基礎状態と ADRB3 刺激状態の両方で、脂肪分解と Tmg の脱共役状態を誘導した。AF マウスへの CL 投与で肝障害は悪化した。AF で WAT と iWAT の mTOR1 活性の抑制が生じた。Rap は WAT の UCP1 と PGC1α の発現を抑制 (Tmg 活性抑制) し、WAT の脂肪分解を亢進した。これらは、mTOR1 阻害は WAT で脂肪分解と Tmg を脱共役することを示している。Adipo-Prdm16 KO は iWAT の <i>Ucp1</i> と <i>Ppargc1a</i> の発現を低下させ、ALD の肝臓病理を悪化させた。WAT 褐色化 /Tmg に対する Alc の阻害効果が ALD 病理に寄与していることが示唆される。</p> <p>結論: 本研究の結果は、慢性 Alc 消費は、mTOR1 活性化の阻害を介して WAT での脂肪分解と褐色化/Tmg との脱共役状態を誘導することと、Alc 消費で生じる脂肪分解の亢進を伴った WAT の褐色化/Tmg の低下は ALD の病理に寄与していることを示している。脂肪組織 mTOR1 を標的とする介入は、ALD の治療選択として有効であることが示唆される。</p>			