

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-209	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
N-3 polyunsaturated fatty acids protect against alcoholic liver steatosis by activating FFA4 in kupffer cells. N-3 系多価不飽和脂肪酸はクッパー細胞の FFA4 の活性化によってアルコール性肝脂肪症を防御する		
執筆者		
Kang S, Koh JM, Im DS.		
掲載誌		
Int J Mol Sci. 2024; 25(10):5476. doi: 10.3390/ijms25105476.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝脂肪症、N-3 脂肪酸、クッパー細胞、FFA4、GPR120、CpdA		38791514
要旨		
<p>目的: 肝臓での過剰なトリグリセリドの蓄積で特徴付けられるアルコール(Alc)性脂肪性肝疾患は肝疾患の初期段階で、可逆的な病理状態である。しかし、長期化した過剰な Alc 消費で進行した Alc 性肝疾患が生じる。N-3 系多価不飽和脂肪酸(n-3PUFA)が豊富な魚油の補充は急性ならびに慢性 Alc による肝脂肪症(AHS)を効果的に抑制することが報告されている。一方、n-3PUFA の正確な分子標的とその作用機序は良く分かっていない。本研究は、AHS における n-3PUFA の効果の基礎になる分子機序について検討した。遊離脂肪酸受容体 4(FFA4、別名 GPR12)が n-3PUFA の受容体であることから、AHS モデルで FFA4 の拮抗薬 AH7614 と <i>Ffa4</i> 欠損マウス(<i>Ffa4</i>-KO)を使用して、n-3PUFA が FFA4 を介して AHS を防御するかどうか解析した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウスと <i>Ffa4</i> 欠損(<i>Ffa4</i>-KO)マウスを使用した。マウスには 6.3%エタノール(EtOH)Lieber-DeCarli 液体飼料を 2 週間投与した(AHS モデル)。n-3PUFA (7.5 g/kg)は液体飼料で EtOH と同時に投与し、化合物 A (CpdA) [選択的 FFA4 刺激薬]は 1 回/日、AH7614 は 2 日毎に腹腔内投与した。処置後、マウスから肝臓を採取し、さらに肝臓からクッパー細胞を分離して解析を行った。mRNA は RT-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: n-3PUFA と CpdA 処置は、EtOH 投与で生じた脂肪症(肝細胞脂質蓄積、トリグリセリド含量の増加)と肝障害(血清 ALT、AST レベル増加)を改善し、この効果は AH7614 処置で阻止された。EtOH は脂質生成性遺伝子(<i>Srebp-1c</i>、<i>Fas</i>、<i>Gpat</i>)発現を増加したが、n-3PUFA と CpdA はこの増加を抑制した。また、n-3PUFA と CpdA の効果は AH7614 処置で阻害された。<i>Ffa4</i>-KO マウスでの EtOH による脂肪症や肝障害、<i>Srebp-1c</i> mRNA および SREBP-1c タンパク質の発現増加に対して、n-3PUFA あるいは CpdA の保護効果は見られなかった。EtOH 処置マウスのクッパー細胞で、炎症性マーカー遺伝子 <i>Cox-2</i>、<i>Tnf-α</i>、<i>Nlrp3</i> の発現レベルが上昇していたが、これらの遺伝子発現の増加を n-3PUFA と CpdA は FFA4 依存性様式で抑制した。<i>Ffa4</i>-KO マウスのクッパー細胞で EtOH で生じた <i>Cox-2</i>、<i>iNos</i>、<i>Tnf-α</i>、<i>Il-1β</i>、<i>Nlrp3</i> 発現の増加は、n-3PUFA と CpdA 処置で改善されなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、n-3PUFA は AHS をクッパー細胞 FFA4 の抗炎症性作用を介して防御することを示している。FFA4 は AHS の治療標的となることが示唆される。</p>		