

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-213	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Role of ghrelin hormone in the development of alcohol-associated liver disease. アルコール関連肝疾患の発症におけるグレリンホルモンの役割		
執筆者		
Mahalingam S, Bellamkonda R, Kharbanda KK, Arumugam MK, Kumar V, Casey CA, Leggio L, Rasineni K.		
掲載誌		
Biomed Pharmacother. 2024; 174:116595. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116595.		
キーワード	PMID:	
アルコール関連肝疾患 ALD、脂肪肝、グレリン、GHSR、インスリン感受性	38640709	
要旨		
<p>目的: 過剰アルコール消費の初期の応答で肝細胞での脂質の蓄積を特徴とする脂肪肝が生じる。肝臓と脂肪組織での代謝活性は、インスリン、グルカゴン、グレリン、GLP-1 などの末梢ホルモンで調節されている。我々は、慢性アルコール投与で胃由来ホルモンのグレリンが増加し、それによって血中インスリンレベルが低下して、結果としてアルコール関連肝疾患 (ALD) の発症につながることを報告した。さらに、グレリンは新規脂質生成を亢進し、肝細胞での脂肪蓄積を直接促進する。また、ALD の促進とは別に、グレリンおよびグレリン受容体はアルコール渴望と摂取を増加することが知られている。本研究は、グレリン受容体 (GHSR) 欠損 (KO) ラットを用いて、エネルギー恒常性に重点を置き、ALD の発症におけるグレリンの特異的関与について検討を加えた。</p> <p>方法: 雄性 Wistar ラット (WT) と GHSR 欠損ラット (GHSR-KO) を使用して、エタノールは Lieber-DeCarli 液体飼料で 6 週間投与した。処置終了時にブドウ糖負荷試験 (OGTT) を行い、その後、組織を採取して解析を行った。肝臓の酸化ストレスは ROS、硝酸塩/亜硝酸塩 [NO 最終産物]、酸化グルタチオンを測定して評価した。ミトコンドリア機能は Seahorse XFe24 細胞外フラックスアナライザーと Mito stress test kit を用いて解析した。肝臓タンパク質発現はプロテオーム解析 - LC-MS/MS 解析で測定し、関連経路は ingenuity pathway analysis (IPA) で評価した。mRNA は RT-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: WT の結果と比べて、GHSR-KO のアルコール摂取は減少した。さらに、エタノール負荷 WT (WT-EtOH) と比べて、エタノール負荷 GHSR-KO (GHSR-KO-EtOH) は脂肪組織脂肪分解と肝脂肪酸取込み/合成の低下、脂肪酸酸化の増加を生じるインスリン分泌/感受性の亢進を介して ALD 発症に対する抵抗性を示した。また、肝臓プロテオーム解析は GHSR-KO-EtOH は、WT-EtOH と比べて、アルコールによるミトコンドリア機能不全と酸化ストレスが抑制されていることを示した。さらに、プロテオーム解析の結果は GHSR-KO-EtOH はインスリンに対して感受性を保ち、肝脂肪症発症に対して耐性があることを示した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、グレリン機能の阻害は肝臓と脂肪組織のアルコールによる機能不全を、アルコール摂取の低下とは独立して、阻止することを示している。本研究は、グレリンとその受容体の多面的な代謝効果の新たな側面を示し、グレリンと受容体の相互作用を阻止する方策は AUD だけではなく、アルコール関連代謝機能不全の治療で効果を有すると考えられる。</p>		