

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-214	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Ablation of secreted phosphoprotein-1 in hepatocytes increases fatty acid oxidation and ameliorates alcohol-associated liver disease. 肝細胞の分泌型リン酸化タンパク質 1 の除去は脂肪酸酸化を増強しアルコール関連肝疾患を改善する		
執筆者		
Das S, Subramaniyam N, Alén R, Komakula SSB, Song Z, Ge X, Han H, Desert R, Athavale D, Magdaleno F, Chen W, Barahona I, Lantvit D, Guzman G, Nieto N.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2024; 48(5):781-794. doi: 10.1111/acer.15304.		
キーワード		PMID:
アルコール関連肝疾患 ALD、SPP1、脂肪毒性、脂肪症、β酸化		38503560
要旨		
<p>目的: 慢性エタノール消費で生じる最も一般的な反応は脂肪症であり、脂肪症は肝疾患進行の危険性を上昇する。結果として、アルコールによる脂肪症は ALD 進展の重要な素因となる。オステオポンチン(別名分泌型リン酸化タンパク質 1、SPP1)は多くの組織や体液に存在する可溶性タンパク質であり、肝細胞でアルコールはオステオポンチン(遺伝子は <i>Spp1</i>)の発現を誘導する。先に我々は、アルコールによる肝障害に対する <i>Spp1</i> 欠損マウスの感受性の高さについて報告した。しかし、肝細胞由来 SPP1 がアルコール関連肝疾患(ALD)の軽減あるいは悪化で果たしている特異的役割は検討されていない。本研究は、この点について検討を行った</p> <p>方法: アルコール性肝炎(AH)患者の SSP1 発現についてトランスクリプトミクスデータベース(TD)(GSE167308、GSE142530、GSE28619、GSE155907)を使用して解析した。AH での SSP1 発現と調節不全遺伝子との関連は、相関およびエンリッチメント解析で評価した。肝細胞由来 SSP1 の影響を検討するため、肝細胞特異的 <i>Spp1</i> 欠損(<i>Spp1</i>^{ΔHep})マウスを作成して用い(対照は <i>Alb-Cre</i> マウス、WT)、マウスのエタノール負荷は Lieber-DeCarli 液体飼料で 6 週間行った(ALD モデル)。処置後、マウスから肝臓を採取し、さらに初代肝細胞を調製した。肝臓組織は免疫組織化学法と qPCR 法で評価した。</p> <p>結果: AH 患者 TD 解析で、肝臓 <i>Spp1</i> 発現の増加が示された。また、ALD マウスモデルでの肝 <i>Spp1</i> 発現増加が確認され、アルコールはヒトとマウスで肝 SSP1 発現を誘導することが示唆された。さらに、SSP1 と関連した遺伝子の TD 解析結果は、SSP1 と脂肪酸酸化(FAO)経路や PPAR 情報との関連を示した。AH 患者で FAO 関連遺伝子発現は減少し、また、SPP1 と FAO 遺伝子の相関は AH 患者では低下していた。エタノール負荷 WT マウスは血清遊離脂肪酸(FFA)、脂肪組織の脂肪分解、肝臓脂肪酸(FA)輸送体の増加を示した。対照的に、エタノール負荷 <i>Spp1</i>^{ΔHep} マウスは、WT マウスと比べて肝トリグリセリド、FFA、肝臓炎症、血清 ALT の低下と FAO 遺伝子(長鎖脂肪酸 CoA リガーゼなど)発現の増加を示し、ALD に対する防御効果が認められた。エタノール負荷 <i>Spp1</i>^{ΔHep} マウスから調製した初代肝細胞で、FFA が低下し、FAO に関与するタンパク質をコードする遺伝子発現の増加が示された。</p> <p>結論: 本研究ではアルコール性肝障害への肝細胞由来 SPP1 の関与を同定した。本研究の結果は、アルコールは肝細胞 SPP1 発現を誘導して FAO を抑制し、ALD の進展を引き起こすことを示している。肝細胞の <i>Spp1</i> の除去は FAO を増強し脂肪症を低下して ALD からの防御をもたらす。</p>		