

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-218	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
IL-37d suppresses Rheb-mTORC1 axis independently of TSC2 to alleviate alcoholic liver disease. IL-37d は TSC2 とは無関係に Rheb-mTORC1 系を抑制してアルコール性肝疾患を軽減する		
執筆者		
Chen N, Wang X, Guo Y, Zhao M, Cao B, Zhan B, Li Y, Zhou T, Zhu F, Guo C, Shi Y, Wang Q, Zhang L, Li Y.		
掲載誌		
Commun Biol. 2024; 7(1):756. doi: 10.1038/s42003-024-06427-8.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、脂質代謝異常、IL-37d、Rheb-mTORC1 系		38907105
要旨		
<p>目的: Rheb は mTORC1 に直接結合して mTORC1 を活性化し、細胞サイズ、成長、増殖に貢献する。結節性硬化症複合体 2 (TSC2) は Rheb の GTPase 活性化タンパク質として機能し、Rheb-GDP 結合型へ変換することで Rheb の活性を抑制して、そのことで mTORC1 の活性化を妨げる。近年、mTORC1 の過剰活性化がアルコール性肝疾患 (ALD) の発症で重要であることが示された。これらことから、新たな Rheb 阻害剤の開発が mTOR 過剰活性化を阻止する上で重要になる。我々は、抗炎症性サイトカインである IL-37d が Rac1 GTPase 活性と腫瘍転移を阻害することを報告した。IL-37d は多様な組織で発現しており、IL-37d は抗炎症作用に加えて、他の重要な生理的機能を有していることが推測される。本研究は、Rheb に対する IL-37d の機能について検討を加えた。</p> <p>方法: C57BL/6 マウスを使用して ALD モデルは Gao-binge 法で作成し、同時に TAT ペプチド[細胞膜透過ペプチド]連結組換えヒト IL-37d タンパク質 (rh-IL-37d) を腹腔内投与した。処置後、血液と肝臓を採取して解析を行った。肝臓組織は免疫組織化学法で評価した。肝臓 <i>tsc2</i> 発現の抑制は RNA 干渉で行った。<i>In vitro</i> の実験には HepG2、Huh7、A549、HEK-293T 細胞を使用した。IL-37d と Rheb/GTP-Rheb の会合はプルダウンアッセイ (PD)、二分子蛍光補完法 (BiFC)、バイオレイヤー干渉法 (BLI) で解析した。S6K と S6 のリン酸化はフローサイトメトリー法で測定した。</p> <p>結果: 細胞の IL-37d 過剰発現で、mTORC1、S6K、S6 のリン酸化が抑制され、IL-37d 発現抑制で mTORC1 系のリン酸化は増加した。Rheb の過剰発現は IL-37d による mTORC1 系リン酸化阻害を抑制し、IL-37d の mTORC1 阻害の Rheb 依存性が示唆された。PD、BiFC、BLI 解析は、IL-37d は特異的に Rheb と結合し、Rheb への GTP 結合を阻害して GTP-Rheb レベルを減少し、GTP-Rheb のリソソーム分布を阻害することを示した。IL-37d/TSC2 発現 HEK-293T 細胞での PD から、IL-37d は TSC2 と相互作用せず、さらに、TSC2 の発現抑制で IL-37d 抑制効果に変化はなく、IL-37d は TSC2 とは独立して Rheb 活性を抑制した。IL-37d と Rheb 会合の分子ドッキング解析の結果、IL-37d は Rheb switch-II 領域に結合し、Rheb-mTOR および mTOR-S6K 相互作用を不安定化して mTORC1 情報を停止することが示された。HepG2 細胞のエタノール処置で IL-37d が減少し、GTP-Rheb レベルと mTOR 活性化が上昇した (IL-37d 抑制の緩和)。HepG2 細胞への rh-IL-37d の処置で、TSC2 とは独立して Rheb-mTORC1 系の過剰活性化が阻害され、アルコールによる細胞死や脂質貯蔵が減少した。ALD マウスで異常に活性化された Rheb-mTORC1 情報伝達と脂質代謝異常は rh-IL-37d 投与で抑制された。これらの rh-IL-37d 抑制作用は、マウスの Rheb 過剰発現で消失し、IL-37d の ALD 改善効果の Rheb 依存性が示唆された。さらに、rh-IL-37d 投与で TSC2 レベルの変化はなく、TSC2 発現抑制で rh-IL-37d の効果に影響はなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、IL-37d は TSC2 とは独立して Rheb 活性を抑制し、mTORC1 活性化を停止して ALD での異常な肝臓脂質代謝や肝障害を改善する新たな Rheb 抑制物質であることを示している。IL-37d は ALD を含めた多様な疾患に関連した Rheb-mTORC1 系過剰活性化への対処で効果的であることが示唆される。</p>		