

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-230	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Fatty acid synthesis is indispensable for Kupffer cells to eliminate bacteria in ALD progression. ALD の進行で脂肪酸合成はクッパー細胞の細菌排除で不可欠である		
執筆者		
Xie L, Wu B, Fan Y, Tao Y, Jiang X, Li Q, Zhu H, Wang H, Hu C.		
掲載誌		
Hepatology Commun. 2024; 8(9):e0522. doi: 10.1097/HC9.0000000000000522.		
キーワード		PMID:
アルコール関連肝疾患 ALD、クッパー細胞、食作用、脂肪酸合成、FASN		39185911
要旨		
<p>目的: 慢性アルコール消費は腸管バリアの損傷を導き、腸内細菌の肝臓への侵入を許す。腸内細菌とその代謝物は、肝マクロファージなどの免疫細胞の Toll 様受容体に結合・活性化して、アルコール関連肝疾患 (ALD) 進行の原因となる炎症性仲介物を遊離する。肝臓の常在マクロファージであるクッパー細胞 (KC) は、ALD 病理で重要な役割を果たしている。また、脂肪酸代謝の調節不全は ALD に進展と密接に関連している。しかし、KC での脂肪酸代謝に対するアルコールの効果は良く分かっていない。本研究は、KC での脂肪酸代謝とその ALD 進行での潜在的な効果について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウス、KC 特異的脂肪酸合成酵素 (FASN) 欠損マウス (KC-FASN^{KO})、KC 特異的 FASN 過剰発現マウス (KC-FASN^{OE}) を使用した。マウスのエタノール処置は、Lieber-DeCarli エタノール液体飼料を 3 日間投与して行った。処置後、肝臓と肝臓 KC を調製して解析を行った。肝臓組織は免疫蛍光組織化学法で評価した。細胞内中性脂質は Bodipy493/503 (脂肪滴) 染色で測定した。KC 食作用は細菌感染実験で大腸菌-GFP を使用して肝臓での細菌を測定して解析した。In vitro の実験には RAW264.7 細胞を使用して、食作用は CFSE [細胞質染色用蛍光色素] を使用して、殺菌能力はゲンタマイシン保護アッセイで測定した。</p> <p>結果: アルコール負荷マウスから単離した KC とエタノール曝露 ((100 mM, 48 時間) RAW264.7 マクロファージで、脂肪レベルや FASN の mRNA とタンパク質が減少し、また、KC の食作用と殺菌能力が阻害された。アルコール曝露は、ステロール調節エレメント結合タンパク質 1 (SREBP1) の転写活性を抑制して、マクロファージの FASN 仲介性 de novo 脂質合成 (DNL) を in vitro と in vivo で阻害した。RAW264.7 細胞の FASN 発現抑制 (siRNA) と KC-FASN^{KO} で、KC の細菌取込みと細菌排除能力が障害された。また、KC-FASN^{KO} で KC のアポトーシスが亢進し、アルコール負荷マウスの肝障害が悪化した。逆に、KC-FASN^{OE} でアルコール曝露で生じたマクロファージ食作用の障害が回復した。</p> <p>結論: 本件研究の結果は、脂肪酸合成は ALD の進行で KC による細菌の排除で不可欠であり、アルコール曝露は SREBP-1 の転写活性を阻害して、KC での FASN 仲介性 DNL を抑制し、DNL レベルの低下は食作用を障害し、KC の損失を生じ、ALD の進行の原因となることを示している。効果的な KC 食作用の維持で DNL は重要であり、KC の脂肪酸合成は ALD の新たな治療標的となることを示唆している。</p>		