

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-242	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Inhibition of ethanol-induced eNAMPT secretion attenuates liver ferroptosis through BAT-Liver communication. エタノール誘発性 eNAMPT 分泌の阻害は BAT-肝臓間の伝達を介して肝臓フェロトーシスを軽減する		
執筆者		
Zhou Y Pang N, Li W, Li Q, Luo J, Gu Y, Hu Q, Ding YJ, Sun Y, Pan J, Gao M, Xiao Y, Ma S, Hao Y, Xing H, Fang EF, Ling W, Zhang Z, Yang L.		
掲載誌		
Redox Biol. 2024; 75:103274. doi: 10.1016/j.redox.2024.103274.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、eNAMPT、ferroptosis、ミトコンドリア機能不全		39059204
要旨		
<p>目的: アルコール(Alc)はヒトで数日で完全に排除されるが、Alc による肝臓障害は長期に持続し、Alc 性肝疾患(ALD)の進行では Alc の間接的な効果が重要である。Alc 消費はアディポカインや炎症促進性因子の分泌に影響して脂肪組織の機能不全を生じるが、この脂肪組織機能不全の回復で ALD が抑制される。このことは、脂肪組織と肝臓の間の伝達が ALD を制御していることを示唆している。細胞外ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ(eNAMPT)はこれまでアディポカインとして認識されて来た。eNAMPT の受容体として TLR4 が推定されている。しかし、ALD における eNAMPT の役割と褐色脂肪組織(BAT)との関連性は、ほとんど分かっていない。本研究は肝機能に対する eNAMPT の影響と BAT-肝臓間伝達への関与の機序について検討した。</p> <p>方法: ALD 患者血清試料と C57BL/6 マウスを使用した。マウスへは Gao-binge 法で Alc を投与し(ALD モデル)、処置後、マウスから血液と肝臓を採取して解析を行った。In vitro の実験には AML12 細胞、HepG2 細胞、3T3-L1 細胞ならびに単離間質血管画分細胞から分化させた褐色脂肪細胞(BAC)を使用した。マウス eNAMPT の中和は抗 NAMPT 抗体を腹腔内投与して行い、BAT 特異的 <i>Nampt</i> 欠損(<i>Nampt</i>^{BAT} KO)マウスは BAT へ AAV9-shNAMPT を投与して作成した。血清 eNAMPT は ELISA 法で測定した。肝臓遺伝子発現は RNA-seq/KEGG 経路解析/GEO 解析で解析した。ミトコンドリア(Mit)酸素消費速度は XF Cell Mito Stress Test Kit で測定した。</p> <p>結果: ALD 患者血清と Alc 負荷マウス血清で eNAMPT が増加し、肝障害指標と正の相関が認められた。ALD マウスの eNAMPT の中和で Alc で生じた eNAMPT レベルの増加が抑制され、肝障害が軽減した。さらに、肝臓遺伝子発現解析で、eNAMPT 中和は Alc で生じた肝臓ミトコンドリア機能不全を軽減し、肝細胞フェロトーシス(FEPS、ferroptosis)を抑制した。In vitro 実験は、組換え(r-)eNAMPT 処置で TLR4 依存性 Mit ROS 誘導性フェリチノファジー(FERTP、ferritinophagy) [細胞内フェリチンを特異的に分解するオートファジー機構]経路を介して FEPS が生じることを示した。さらに、Alc は BAC からの eNAMPT 分泌を促進するが、白色脂肪細胞からの遊離に影響しなかった。Alc 処置 BAC からの条件培養液の添加で、AML12 細胞の FERPT や鉄蓄積、脂質過酸化が助長された。<i>Nampt</i>^{BAT} KO マウスで Alc 誘導性 eNAMPT 分泌は減少し、ALD は抑制された。これら防御効果は r-eNAMPT の腹腔内投与で阻止された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、eNAMPT は TLR4 依存性の Mit ROS 誘導性 FERTP 経路を介して肝細胞 FEPS を生じることと、BAT からの Alc 誘導性 eNAMPT 分泌の阻害は、肝障害と FEPT を緩和することを示している。本研究は、ALD における eNAMPT 仲介性 BAT-肝臓間伝達の、これまで特徴付けられていなかった、重要な役割と ALD の治療標的としての可能性を示している。</p>		