

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-248	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Elevated systemic total bile acids escalate susceptibility to alcohol-associated liver disease. 末梢総胆汁酸の増加はアルコール関連肝疾患に対する感受性を上昇させる		
執筆者		
Paudel D, Hao F, Goand UK, Tian S, Koehle AM 3rd, Nguyen LV Jr, Tian Y, Patterson AD, Singh V.		
掲載誌		
iScience. 2024; 27(10):110940. doi: 10.1016/j.isci.2024.110940.		
キーワード	PMID:	
アルコール性肝疾患 ALD、胆汁酸、ミトコンドリア、 β -酸化、脂質輸送系	39398234	
要旨		
<p>目的: 過剰なアルコール(Alc)消費は健康管理での主要な問題である。胆血症(cholemia)は高レベルの血清総胆汁酸(s-TBA)で特徴付けられる疾患であり、Alc 肝疾患患者では、しばしば s-TBA の上昇が見られる。しかし、高 TBA の Alc 関連肝疾患(AALD)への関与は不明である。C57BL/6J マウスの 8-15%は門脈体循環シャント(PSS)を有しており、胆血症の生理的影響を検討するモデルとして有効であり、PSS を有しているマウスでは s-TBA の上昇が見られる。本研究は、マウスを TBA の通常レベル(nTBA)と高レベル(hTBA)に選別して、それらのマウスの慢性多量エタノール(EtOH)負荷による肝機能の変化について検討を加えた。</p> <p>方法: 雄性および雌性 C57BL/6Jマウスを使用した。マウスの慢性多量 EtOH 負荷は、20% EtOH 飲料水の 4 週間摂取、または Gao-binge 投与方法で行った。処置後、マウスから血液と肝臓を採取して解析を行った。s-TBA はアッセイキットで測定した。TNF-αと IL-1β、Lcn2 は ELISA 法で、ネクロース/アポトーシスは TUNEL 法で、肝臓の脂質と親水性化合物は ¹H 核磁気共鳴分光法で、肝臓胆汁酸は LC-MS で測定した。遺伝子発現は qRT-PCR 法で解析した。</p> <p>結果: マウスの s-TBA を測定して、nTBA(平均濃度 9.87 μM)と胆血症を示す hTBA(平均濃度 102.02 μM)のマウスを選別した。Alc 負荷した hTBA(hTBA+Alc)マウスでは、肝機能障害と肝脂肪症が生じて AALD が悪化した。hTBA+Alc マウスの肝臓脂質の解析で、総コレステロール、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、総脂肪酸レベルの増加が示され、hTBA は肝臓脂質代謝に対する EtOH 有害効果を増幅して、AALD 発症を促進することを示唆している。また、hTBA+Alc マウスでは肝 <i>Mcp1</i> の増加、<i>Pparaα</i> [脂肪代謝関連遺伝子調節因子]の低下、<i>Mtp</i> [肝臓脂肪酸輸送関連遺伝子]の低下、および、ミトコンドリアβ-酸化関連遺伝子(<i>Sirt1</i>、<i>Cpt1</i>、<i>Apob</i>)発現が低下していた。一方、TUNEL 陽性細胞数や TNF-αと IL-1βの発現、肝臓胆汁酸レベルでの変化は見られなかった。これらのことから、hTBA+Alc マウスではミトコンドリアβ-酸化と脂質輸送に関与する遺伝子の肝臓発現が減少し、脂肪酸代謝の変化が AALD に関連していることが示唆される。</p> <p>結論: 本研究の結果は末梢胆汁酸の増加は肝臓β-酸化と脂質輸送系の障害と肝臓代謝の脂肪症への移行による Alc 性肝臓機能障害に対する感受性を亢進することを示唆している。高 s-TBA と AALD 感受性との関連を初めて示した本研究の結果は、AALD 発症の危険性の高い個人を同定するための有効な手段として、積極的な血清 TBA のスクリーニングの重要性を明らかにした。</p>		