

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-252	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
ASPP2 deficiency attenuates lipid accumulation through the PPAR $\gamma$ pathway in alcoholic liver injury. ASPP2 の低下はアルコール性肝障害での PPAR $\gamma$ 経路を介した脂質蓄積を抑制する		
<b>執筆者</b>		
Zhang Y, Miao X, Liu F, Shi H, Chen D, Chen Y, Ma Y, Shi H.		
<b>掲載誌</b>		
Cell Biol Toxicol. 2024; 40(1):102. doi: 10.1007/s10565-024-09925-x.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール性肝疾患 ALD、ASPP2、PPAR $\gamma$ 、肝脂肪症、脂質代謝		39576443
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> アルコール (Alc) 性肝疾患 (ALD) の初期の症状は肝脂肪症であり、この脂肪症は Alc 摂取の中止で回復することが可能である。この観点から、ALD で初期の脂肪症から脂肪性肝炎への進行を防ぐ治療的介入が重要になる。最近の研究で、非 Alc 性脂肪肝の肝臓脂質代謝調節における p53 アポトーシス刺激タンパク質 2 (ASPP2) の役割が注目されている。ASPP2 は p53 へ結合し、アポトーシス促進の役割を果たしている。しかし、ASPP2 の Alc による脂質蓄積での役割やその機序は不明である。本研究はこの点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> ASPP2 発現抑制 (ASPP2-KD) マウスと対照 (WT) マウスを使用し、エタノールは Gao-binge 法で投与し (ALD モデル)、その後肝臓を採取して解析を行った。In vitro の実験には、HL-7702 細胞 [ヒト肝細胞株] と C57/BJ マウスから調製した初代肝細胞 (PH) を使用した。また、ヒトでの研究は ALD 患者肝臓試料で行った。肝臓組織および肝細胞は HE 染色、oil red O 染色、免疫組織化学法で解析した。mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> ALD 患者肝臓と ALD モデル WT マウス肝臓で、ASPP2 と PPAR<math>\gamma</math> の発現が増加していた。WT マウスのエタノール負荷で肝臓脂肪蓄積 (遊離脂肪酸、LDL コレステロール (LDL-C)、VLDL-C とトリグリセリドのレベル増加) と肝障害が生じたが、これらは ASPP2-KD マウスでは抑制されていた。ASPP2-KD マウスでは、WT マウスと比べて、エタノール負荷による PPAR<math>\gamma</math> 発現や mTOR 系の活性化 (p-mTOR、p-P70 S6 キナーゼ、p-S6 リボソームタンパク質の増加) が抑制された。ASPP2-KD によるこれらの効果は、RNA 干渉で ASPP2 発現を抑制した HL-7702 細胞と PH でも確認された。エタノール負荷した WT マウスと ASPP2 を過剰発現した HL-7702 細胞と PH で、VLDL 分泌 (ApoB、Mtp、Lfabp) や脂肪酸酸化 (Cpt1a、Aox) 関連遺伝子 mRNA が減少し、脂肪酸取込み (Cd36) や脂質合成 (Acc1、Fas) 関連遺伝子 mRNA が増加した。ASPP2-KD マウスではこれらの変化が改善され、ASPP2-KD PH でも同様の結果が生じた。マウスの PPAR<math>\gamma</math> 刺激薬ロシグリタゾン処置は、mTOR 系を活性化し、肝脂肪症と肝障害に対する ASPP2 減少による防御的効果が抑制された。一方、PPAR<math>\gamma</math> 遮断薬 T0070907 処置で mTOR 系の抑制が生じた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の in vivo および in vitro の結果は、ASPP2 の減少で PPAR<math>\gamma</math> 発現が抑制され、Alc による肝脂質蓄積と肝障害が低下することを示している。ASPP2 は PPAR<math>\gamma</math>-mTOR 情報経路の活性化を介して、脂肪酸の合成と取込みを促進し、脂肪酸酸化と VLDL 分泌を抑制して、Alc による脂質蓄積と肝障害を悪化させ、ALD の発症と進展を促進することを示している。このことから、ASPP2 は ALD 治療の新たな標的になると考えられる。</p>		