

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-259	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Hepatocyte-derived Fetuin-A promotes alcohol-associated liver disease in mice by inhibiting autophagy-lysosome degradation of TLR4 and M2 macrophage polarization. マウスで肝細胞由来 Fetuin-A は TLR4 のオートファジー-リソソーム分解と M2 マクロファージの極性を抑制してアルコール関連肝疾患の進展を促進する		
<b>執筆者</b>		
Lu S, Jin H, Nong T, Li D, Long K, Chen Y, Li Y, Xing H, Pan T, He S, Jiang K, Zhong F.		
<b>掲載誌</b>		
Free Radic Biol Med. 2024; 224:506-520. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.09.011.		
<b>キーワード</b>		PMID:
アルコール関連肝疾患 ALD, Fetuin-A, TLR4, オートファジー、マクロファージ		39277121
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> アルコール関連肝疾患 (ALD) は最も多い慢性肝臓病であり、肝脂肪症と炎症を特徴とする臨床的症候群である。現時点で ALD の治療選択肢には限界があり、新たな治療標的の同定と治療薬の開発が必要とされている。フェチュイン-A (FetA、Fetuin-A) は主として肝細胞で産生される血漿糖タンパク質で、肝臓での脂肪蓄積と密接に関係している。FetA は内因性 TLR4 リガンドとして作用し、脂質誘導性慢性炎症の進展を悪化することが報告されている。しかし、ALD での FetA の役割や FetA-TLR4 系と ALD との関連は不明で、本研究はこれらの点について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b> ALD 患者肝臓組織と、C57BL/6 マウス、FetA 欠損 (KO) マウスを使用した。ALD マウスモデルはエタノール (EtOH) を Gao-binge 法で投与して作成した。各処置後、肝臓を採取して解析を行った。In vitro の実験には AML12 細胞と RAW264.7 細胞を使用した。FetA 発現抑制は RNA 干渉法 (shRNA、siRNA) で行った。肝臓組織は免疫 (蛍光) 組織化学法で解析した。TNF-<math>\alpha</math> と IL-6 は ELISA 法で測定した。FetA と TLR4 の相互作用は共免疫沈降法 (co-IP) で評価した。肝臓タンパク質の変化はプロテオーム分析/GO enrichment analysis/KEGG 経路解析で分析した。</p> <p><b>結果:</b> ALD マウスと ALD 患者肝臓、EtOH 処置 AML12 細胞で FetA 発現が増加していた。FetA-KO マウス肝臓の GO 分析/KEGG 経路分析で、FetA と TLR 情報経路、マクロファージ (M<math>\Phi</math>) 活性化/分化、オートファジー (Apg) 調節、脂肪酸異化との関連が示された。EtOH 負荷 FetA-KO マウスで肝脂肪症、脂質合成遺伝子 (<i>Acc</i>, <i>Fasn</i>) 発現、酸化ストレス、炎症 (TNF-<math>\alpha</math>、IL-6 発現)、肝 M<math>\Phi</math> 浸潤 (F4/80 発現) が低下した。また、FetA 欠損で EtOH 負荷マウスの肝臓 TLR4 タンパク質レベルが mRNA レベルの変化なく減少した。EtOH 処置 RAW264.7 細胞への組換え FetA タンパク質の投与で TLR4 タンパク質レベルが上昇した。co-IP は TLR4 への FetA の結合を示し、FetA-KO マウスで IKK<math>\alpha</math>/<math>\beta</math> と p65 のリン酸化が抑制されて NLRP3、カスパーゼ 1、IL-1<math>\beta</math> のタンパク質レベルが減少し、FetA は TLR 情報経路と関連下流情報経路の制御に関与していることが示唆された。FetA 欠損は、in vivo および in vitro で M<math>\Phi</math> M1 型の M2 型への分化を促進した。FetA 欠損は TLR4 の Apg-リソソームによる分解を推進し、NF-<math>\kappa</math>B/NLRP3 インフラマソーム経路の活性化を阻害した。さらに、マウスの shRNA による FetA 発現抑制は ALD の進行を効果的に妨げた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、FetA 欠損あるいは発現抑制は、部分的に、TLR4 のリソソームでの分解を促進し、下流経路の抑制によって ALD マウスの肝脂肪症、酸化ストレス、炎症を軽減することを示し、臨床的観点から FetA 阻害で ALD の進行が改善されることを提示している。本研究は、TLR4 と免疫恒常性の制御における FetA の新たな機能と ALD での FetA-TLR4 系の役割と新たな分子機序を提示し、FetA の ALD 治療標的としての可能性を示した。</p>		