

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-265	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p>The pyruvate dehydrogenase kinase inhibitor dichloroacetate mitigates alcohol-induced hepatic inflammation and metabolic disturbances in mice. マウスでピルビン酸脱水素酵素キナーゼ阻害薬のジクロロ酢酸はアルコールによる肝臓炎症と代謝障害を軽減する</p>		
執筆者		
Wu J, Huang E, McMullen MR, Singh V, Mrdjen M, Bellar A, Wang L, Welch N, Dasarathy J, Dasarathy S, Strem D, Brown JM, Nagy LE.		
掲載誌		
Hepatology Commun. 2024; 8(12):e0547. doi: 10.1097/HC9.0000000000000547.		
キーワード		PMID:
アルコール関連肝疾患ALD、PDK 阻害薬、ジクロロ酢酸、肝臓炎症、代謝障害		39621302
要旨		
<p>目的: アルコール関連肝疾患 (ALD) の発症と進展には炎症応答や腸管バリア浸漏、ディスバイオシス、そして代謝恒常性不全などが相互に関連した病理生理的機序が関与し、炎症性情報の遮断は ALD の有効な治療戦略になっている。ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ (PDK) 阻害剤のジクロロ酢酸 (DCA) は多様な病的状態や組織障害を改善し、臨床応用での高い有用性が示されている。しかし、エタノールによる肝臓の炎症や代謝機能不全に対する DCA の効果は <i>in vivo</i> で検討されていない。本研究は ALD マウスモデルで DCA の疾患阻止効果について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウス (WT) および <i>Pdk4</i> 欠損 (<i>Pdk4</i>^{-/-}) マウスとアルコール性肝炎 (AH) 患者血液を使用した。 <i>In vitro</i> の実験にはマウス骨髄から調製したマクロファージ (BMDM) とヒト単球 THP-1 細胞を使用した。マウスの ALD 急性増悪モデルはエタノールの Gao-binge 投与方法で作成し、DCA はエタノール投与前に 1 回/日腹腔内投与 (50 mg/kg) した。処置後、肝臓を採取して肝組織化学、生化学、遺伝子発現の解析を行った。肝臓タンパク質発現はプロテオミクス分析と LC-MS/MS で解析した。AH 患者血清は非標的メタボロミクスで解析した。</p> <p>結果: ALD マウスで PDK3 と PDK4 の発現が増加した。ALD マウスへの DCA 処置は肝臓の炎症性遺伝子 (<i>Il1b</i>, <i>Il6</i>, <i>Tnf</i>, <i>Ccl2</i>) 発現を抑制したが、脂肪症と肝細胞障害は阻止しなかった。これと一致して、LPS 刺激 BMDM と THP-1 細胞の DCA (50 mM) 処置で、炎症性遺伝子 mRNA 発現が抑制され、インフラマソームで活性化される IL1B の遺伝子発現とタンパク質遊離が阻害された。一方、<i>Pdk4</i>^{-/-} マウスから調製した BMDM の IL1B 遊離は、DCA で影響されず、IL1B 遊離は PDK4 に依存しないことが示唆された。DCA は ALD マウスで、イソ吉草酸 [腸内細菌由来炎症促進性代謝物] の肝臓蓄積を阻止した。BMDM で、イソ吉草酸は LPS の効果を亢進したが、DCA はこれを抑制した。マウスのエタノール負荷で分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の分解を含め多様な代謝経路に関与するタンパク質発現が増加した。ALD マウスで Fischer 比 [BCAA/芳香族アミノ酸モル比] と BTR [BCAA/チロシンモル比] は減少したが、DCA 処置はこの減少を阻止した。AH 患者血清で BCAA レベルの減少と、Fischer 比および BTR の低下が認められた。DCA 処置は、BCAA 異化の律速酵素である BCKDHA と CYP2E1 のエタノールによる増加を抑制した。</p> <p>結論: 本研究は、DCA はエタノールによる肝臓炎症応答の抑制 (炎症性遺伝子発現抑制とインフラマソーム活性化阻害) と代謝障害の改善 (代謝特性改善とイソ吉草酸肝臓蓄積減少) を生じることを示し、ALD の効果的な治療法として PDK 阻害剤の開発が有望であることが示唆している。</p>		