

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-277	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
<p>Silencing FAF2 mitigates alcohol-induced hepatic steatosis by modulating lipolysis and PCSK9 pathway.                      FAF2 の発現抑制は脂肪分解と PCSK9 経路を変化させてアルコールによる肝脂肪症を軽減する</p>		
<b>執筆者</b>		
Huda N, Kusumanchi P, Jiang Y, Gao H, Thoudam T, Zeng G, Skill NJ, Sun Z, Liangpunsakul S, Ma J, Yang Z.		
<b>掲載誌</b>		
Hepatol Commun. 2025; 9(3):e0641. doi: 10.1097/HC9.000000000000641.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール関連肝疾患 ALD、FAF2、PCSK9、脂肪分解、肝脂肪症		39969435
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b>慢性アルコール(Alc)消費は肝臓で脂肪蓄積、酸化ストレス、細胞障害、炎症などを含む Alc 関連肝疾患(ALD)を生じる。FAF2(Fas 関連因子 2)は小胞体で、異常に折りたたまれたタンパク質のユビキチン仲介性分解で重要な役割を果たしているユビキチンリガーゼアダプタータンパク質である。近年のゲノムワイド関連解析(GWAS)で、FAF2 と ALD との関連が示されたが、ALD 発症機序に対する FAF2 の関与の詳細は不明である。本研究はこの点について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b>C57BL/6J マウスを使用し shRNA を用いて肝臓 FAF2 発現抑制(KD)マウスを作成した。一部の実験はヒト Alc 性肝炎(AH)患者肝臓組織を使用した。<i>In vitro</i> の実験にはマウス肝臓から単離した初代肝細胞(PH)や VL-17A 細胞、AML-12 細胞を使用した。マウスへのエタノール(EtOH)投与は Gao-binge 法で行った。処置 9 時間後に血液と肝臓を採取し遺伝子発現を RNA-seq 法/発現差異解析法/パスウェイ解析/GSEA 法で解析した。肝臓組織は免疫(蛍光)組織化学法で評価した。血漿 PCSK9(前駆体タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシン 9)[LDL 受容体の分解を促進しコレステロールを細胞内に取り込む LDL 受容体の量を調節する]は ELISA 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b>AH 患者肝臓と EtOH 負荷マウス肝臓で、FAF2 タンパク質発現が増加していた。また、PH、AML-12 細胞、VL-17A 細胞の EtOH 処置で FAF2 発現が増加した。FAF2 KD マウスは EtOH 負荷による Alc 性肝脂肪症(LS)に防御を示した。EtOH 負荷 FAF2 KO マウスの肝臓トランスクリプトミクス解析は複数の脂質代謝調節経路での遺伝子発現差異を示した。発現差異遺伝子を調節している転写因子の解析で、FAF2 KO マウス肝臓の SREBP1 発現の減少が示され、SREBP1 による調節が示唆された。さらに、SREBP1 が標的とする遺伝子(<i>Fasn</i>, <i>Scd1</i>, <i>Lpin1</i>, <i>Pcsk9</i>)の発現は EtOH 負荷 FAF2 KO マウス肝臓で低下した。さらに、FAF2 KO マウス肝臓で PCSK9 は FOXO3-SIRT6 経路を介して調節されており、LDL 受容体発現が増加し、血漿 LDL コレステロールレベルの低下が生じた。マウス肝臓の FAF2 KD は、脂肪トリグリセリドリパーゼ(ATGL)活性化タンパク質 CGI-58(comparative gene identification-58)の発現増加と ATGL の輸送抑制タンパク質 Elmod2 の発現減少によって ATGL の脂肪分解活性を亢進し、LS を軽減することが示された。</p> <p><b>結論:</b>本研究の結果は FAF2 発現抑制は Alc 性 LS を次の 2 つの機序で軽減することを示唆している:(1)SREBP1 とその下流標的(PCSK9)の発現低下、(2)ATGL 仲介性脂肪分解の亢進。本研究は FAF2 が関与する新たな ALD の発症機序を明らかにし、ALD の治療標的としての可能性を示すものである。</p>		