

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-282	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Nicotinamide riboside targets mitochondrial unfolded protein response to reduce alcohol-induced damage in Kupffer cells. ニコチンアミドリボシドはミトコンドリアの小胞体ストレス応答を標的としてクッパー細胞のアルコールによる障害を軽減する		
<b>執筆者</b>		
Lee J, Woo H, Kang H, Park YK, Lee JY.		
<b>掲載誌</b>		
J Pathol. 2025; 265(1):110-122. doi: 10.1002/path.6372.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
ニコチンアミドリボシド、ミトコンドリア、小胞体ストレス応答、クッパー細胞		39624887
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> アルコール関連肝疾患 (ALD) の発症機序は、ミトコンドリア (Mit) 機能不全や細胞エネルギー代謝障害と密接に関連している。アルコール消費はクッパー細胞 (KC) などの免疫応答を活性化させる。KC は肝細胞常在マクロファージで、エタノール (EtOH) による肝臓炎症の中心となり、ALD の発症に関与している。Mit 小胞体ストレス応答 (UPR<sup>mit</sup>) は Mit 無傷性と機能を維持するタンパク質恒常性の混乱に対する応答で活性化され、Mit シャペロンとプロテアーゼの発現増強による Mit の細胞防御機序である。しかし、KC のような免疫系におけるアルコール曝露と UPR<sup>mit</sup> の関連は不明である。また、NAD<sup>+</sup> 前駆体であるニコチンアミドリボシド (NR) の ALD 抑制効果が示されているが、NR の効果と UPR<sup>mit</sup> の経路の関連も分かっていない。本研究は、EtOH の KC の炎症、酸化ストレス、Mit 機能不全に対する影響について、UPR<sup>mit</sup> と NR の関連から検討した。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6J マウスを使用し、Gao-binge 法で EtOH を投与した。また、アルコール性肝硬変患者肝臓試料を使用した。In vitro の実験には、マウス肝細胞から単離した初代 KC と不死化マウス KC (ImKC) を使用した。Mit ROS レベルは DCFH と MitoSOX Red で、DNA コピー数は SYBR green/qPCR 法で測定した。Mit 機能は XFe24 細胞外フラックスアナライザーと Mito stress test kit で、形態は透過型電子顕微鏡で解析した。NAD<sup>+</sup> レベルは酵素サイクリング法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> ImKC の EtOH 曝露 (80 mM、72 時間) で炎症 (<i>Il-1β</i>、<i>Il-6</i>、<i>Tnf</i> 発現増加)、酸化ストレス、Mit 含量の減少およびクリステ構造変形を伴う Mit 機能障害 (<i>Ppargc1a</i> 発現低下) が生じた。しかし、NR (1 mM) は EtOH の効果に拮抗した。また、ImKC の EtOH 処置で、細胞 NAD<sup>+</sup> レベルが減少したが、NR でこの減少は阻止された。さらに、EtOH 処置は Mit のシャペロンとプロテアーゼのような UPR<sup>mit</sup> 関連遺伝子の mRNA (<i>Atf4</i>、<i>Atf5</i>、<i>Ddit3</i>、<i>Dnaja3</i>、<i>Clpp</i>) とタンパク質レベルを増加し、これらは NR 処置で抑制された。UPR<sup>mit</sup> の推定転写調節因子である活性化 ATF5 の Mit から核への移行における EtOH 誘導性の変化は NR で阻害された。EtOH による UPR<sup>mit</sup> 遺伝子の誘導は、<i>Atf5</i> の発現低下 (siRNA) で抑制され、EtOH 曝露 ImKC での UPR<sup>mit</sup> 遺伝子誘導における ATF5 の役割が示唆された。さらに、EtOH に曝露されたマウスとヒトの肝臓で UPR<sup>mit</sup> 関連遺伝子発現の誘導が確認された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、初めて、持続的な EtOH 曝露は、炎症、酸化ストレス、Mit 生合成の低下、Mit 構造変形を引き起こし、ATF5 依存性 UPR<sup>mit</sup> 経路を活性化することで、KC の Mit の機能および構造的完全性を損なうことを示した。また、NR 補充は ALD での EtOH による Mit ストレスを緩和し、細胞恒常性を回復する治療的戦略となる可能性を示唆している。</p>		