

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	23-249	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p><i>S100a16</i> deficiency prevents alcohol-induced fatty liver injury via inducing MANF expression in mice. マウスで <i>S100a16</i> 遺伝子の欠損は MANF 発現の誘導を介してアルコールによる脂肪性肝障害を防ぐ</p>		
執筆者		
Wang D, Zhang R, Qin X, Wang J, Hu Y, Lu S, Kan J, Ge Y, Jin K, Zhang WS, Liu Y.		
掲載誌		
Int J Biol Sci. 2023; 19(16):5074-5088. doi: 10.7150/ijbs.84472.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、S100A16、肝脂肪症、MANF、ER ストレス		37928262
要旨		
<p>目的: アルコール(Alc)性肝疾患(ALD)は肝脂肪症から肝硬変までを含む疾患である。その阻止に公衆衛生での重要な関心が寄せられているが、効果的な薬物療法は確立されていず、この疾患の基盤となる機序は十分に理解されていない。新たに同定された、肝臓と脂肪組織で豊富に発現しているカルシウム結合タンパク質である S100A16 は脂質代謝に関連している。しかし、ALD の進展におけるその役割は分かっていない。本研究はこの点について検討を加えた。</p> <p>方法: ALD 患者の血清と肝臓を解析した。動物実験には、<i>S100a16</i> 欠損マウス(<i>S100a16</i>^{KO+/-})、肝細胞特異的 <i>S100a16</i> 欠損マウス(<i>S100a16</i>^{LKO})、遺伝子導入マウス(<i>S100a16</i>^{TG})、C57BL/6 マウス(WT)を使用した。マウスへの Alc 負荷は、Gao-binge 法で行った。In vitro の実験には、マウスから調製した初代肝細胞(PH)と AML12 細胞を用いた。肝臓組織は HE 染色、オイルレッド O 染色、BODIPY 染色[脂肪細胞染色]、免疫蛍光法で評価した。S100A16 レベルは ELISA 法で測定した。肝臓遺伝子発現の変化は RNA-seq 法で解析した。mRNA は RT-qPCR 法で、タンパク質はウェスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: ALD 患者の血清と肝臓で S100A16 タンパク質が増加していた。肝臓での S100A16 の増加は、Alc 負荷マウスや Alc 処置 PH、AML12 細胞でも認められた。<i>S100a16</i>^{KO+/-} マウスで、Alc による肝障害、脂肪症(脂肪滴蓄積)、炎症が軽減された。また、AML12 細胞の <i>S100a16</i> 発現抑制(RNA 干渉)で脂肪滴が減少した。一方、<i>S100a16</i>^{TG} マウスや AML12 細胞での S100A16 過剰発現で、Alc による肝障害が悪化した。<i>S100a16</i>^{KO+/-} マウスから調製した PH の Alc 処置による遺伝子変化解析で、<i>S100a16</i> 削除の情報伝達下流で中脳アストロサイト由来神経栄養因子(MANF)の増加が同定された。さらに、<i>S100a16</i>^{LKO} マウス肝臓で MANF 発現が増加し、Alc による脂肪肝の進展が抑制された。Alc 負荷 <i>S100a16</i>^{KO+/-} マウスで ER ストレスが低下し、一方、<i>S100a16</i>^{TG} マウスでは ER ストレスの増加が示され、MANF は Alc 刺激による ER ストレス情報伝達を抑制することが示唆された。PH と AML12 細胞での <i>Manf</i> siRNA は <i>S100a16</i> 欠損の脂肪蓄積阻害効果を抑制し、一方、<i>Manf</i> の過剰発現は、<i>S100a16</i> 過剰発現による脂肪蓄積効果に拮抗した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、<i>S100a16</i> 欠損は MANF の増加と ER ストレスの阻害を介して、Alc 性肝臓脂肪蓄積と炎症に対してマウスを防御することを示唆している。また、本研究は、MANF 発現に影響し ER ストレスを増加する、新たな ALD 調節因子としての S100A16 の役割を明かにした。S100A16 は ALD の治療標的として有望である。</p>		