

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	23-262	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Sympathetic overdrive and unrestrained adipose lipolysis drive alcohol-induced hepatic steatosis in rodents. 齧歯類で交感神経の過剰駆動と抑制の欠如した脂肪分解がアルコールによる肝臓脂肪症を引き起こす		
<b>執筆者</b>		
Zhou C, Ruiz HH, Ling L, Maurizi G, Sakamoto K, Liberini CG, Wang L, Stanley A, Egritag HE, Sanz SM, Lindtner C, Butera MA, Buettner C.		
<b>掲載誌</b>		
Mol Metab. 2023; 78:101813. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101813.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール性脂肪肝、交感神経活動、TG リパーゼ、チロシン水酸化酵素		37777008
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> アルコール使用障害で生じる最も有害な組織障害であるアルコール関連肝疾患 (ALD) の病因で、肝脂肪症は重要な発症要因となる。しかし、アルコールによる脂肪変性の機序は十分には理解されていない。先に我々は、過剰アルコール摂取は脳インスリン作用を障害し、抑制が欠如した交感神経系 (SNS) の活動を介して、脂肪組織での脂肪分解を生じることを示した。本研究は、脳-SNS-脂肪組織軸の障害が、脂肪組織脂肪分解の調節不全と肝臓への脂肪流入の増加を介した肝脂肪症を引き起こすかどうか検討を行った。</p> <p><b>方法:</b> 雌性 Sprague-Dawley 系ラットとチロシン水酸化酵素欠損マウス (THKO) [交感神経切除モデル]、脂肪細胞特異的脂肪組織トリグリセリドリパーゼ欠損マウス (AAKO)、C57BL/6J マウス (WT) を使用した。ラットへのエタノール負荷は腹腔内投与で、マウスへは経口投与で行った。ストレスによる SNS 活性化の影響を検討するため、マウスに拘束ストレスを負荷した。処置後、動物から血液、肝臓、白色脂肪組織 (WAT) を採取して解析を行った。ラットへはインスリン情報タンパク質チロシン脱リン酸化酵素 (PTP1b) 阻害剤 CPT-157633 [インスリン抵抗性の抑制] を側脳室へ投与した。mRNA は qPCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> 側脳室への PTP1b 阻害剤の投与で、アルコール性脂肪症 (肝 TG 含量) と WAT 炎症 (TNF<math>\alpha</math> と MCP-1 の発現) が改善され、この改善は脳インスリン情報の回復によることが示唆された。同様に、AAKO [脂肪組織脂肪分解阻害] や THKO [カテコールアミン産生阻害による交感神経活動低下] でアルコール性脂肪症と WAT 炎症が改善された。逆に、<math>\beta</math>3 アドレナリン受容体刺激 (CL-316,243) による SNS 活性化を介した脂肪組織脂肪分解の誘導や拘束ストレスの負荷で、アルコール性脂肪症が悪化した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、PTP1b の増大を介した脳インスリン抵抗性や交感神経活性上昇、脂肪組織脂肪分解の抑制調節不全がアルコール性脂肪症の発症要因として重要であることを示している。これらの脂肪症発症要因を標的とする治療戦略は、ALD の改善で効果的であると考えられる。</p>		