

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	23-263	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
<p>Ceramide synthase 6 (CerS6) is upregulated in alcohol-associated liver disease and exhibits sex-based differences in the regulation of energy homeostasis and lipid droplet accumulation.                      セラミド合成酵素 6 (CerS6) はアルコール関連肝疾患で増加し、エネルギー恒常性と脂肪滴蓄積の制御で性差を示す</p>		
<b>執筆者</b>		
Jeon S, Scorletti E, Dempsey J, Buyco D, Lin C, Saiman Y, Bayen S, Harkin J, Martin J, Hooks R, Ogretmen B, Argemi J, Melo L, Bataller R, Carr RM.		
<b>掲載誌</b>		
Mol Metab. 2023; 78:101804. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101804.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール関連肝疾患 ALD、セラミド、CerS6、PLIN2、インスリン抵抗性		37714377
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> アルコール関連肝疾患 (ALD) は肝臓関連死亡の主要な原因であるが、ALD の治療は多くの場合、進行した疾病段階に焦点が当てられている。しかし、耐糖能低下のような代謝変化がアルコール性脂肪症の早期で認められ、疾患進展の危険性を高めている。ALD でセラミド (スフィンゴ脂質前駆体) はインスリン情報を障害し、炎症とミトコンドリア機能不全を生じる。また、ALD の肝脂肪症で、セラミド合成酵素 6 (CerS6) が関与する代謝経路の調節不良が示されている。しかし、ALD の進展における CerS6 とその主要産生物である C16:0-セラミドの役割はよく分かっていない。本研究はこの点について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b> 雄性および雌性 C57BL/6 マウス (WT) と CerS6 欠損マウス (CerS6-KO) を使用した。ヒトでの実験は、異なった段階の ALD 患者の肝臓を対象に行った。マウスのエタノール (EtOH) 負荷は 15% EtOH Lieber-DeCarli 液体飼料を 6 週間投与して行い、インスリン負荷試験とブドウ糖負荷試験、エネルギー消費量 (EE) 測定を実施した。その後、マウスから血液と肝臓を採取し解析を行った。In vitro の実験には、CerS6 欠損 VL17A 細胞を使用した。マウスと ALD 患者の肝臓遺伝子発現は RNA-seq 解析で行った。mRNA は qRT-PCR 法で、タンパク質は免疫ブロット法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> EtOH の負荷で CerS6-KO は WT と比べて、体重増加や食物摂取量、体脂肪率が低下した。CerS6-KO の EE は雄性マウスで有意に増加した。EtOH 負荷で、WT では軽度の肝脂肪症が発生したが、これは、CerS6-KO では改善された。CerS6 欠損は両性の EtOH 負荷マウスで耐糖能とインスリン抵抗性を改善した。CerS6-KO の血清と肝臓で、長鎖セラミド種 C16:0-セラミドが低下し、また、CerS6 欠損は雄性マウスでのみ、血清の TG と非エステル化脂肪酸 (NEFA) を減少した。EtOH 負荷 CerS6-KO 肝臓の RNA-seq 分析は、TG 生合成過程、脂質分布調節、脂肪細胞分化などのネットワーク経路に関連した遺伝子発現の変化を示し、さらに、脂肪滴関連タンパク質ペリリン 2 (PLIN2) [脂肪滴結合タンパク質] mRNA 発現の低下が示された。VL17A 細胞の in vitro EtOH 処置で PLIN2 が増加したが、この増加は VL17A 細胞の CerS6 欠損処置で阻止された。VL17A 細胞の C16:0-セラミドと EtOH 処置で PLIN2 が増加したが、CerS6 欠損 VL17A 細胞では変化なかった。また、ヒトでの ALD 進展と肝臓 CerS6 mRNA 発現増加との関連が示された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、CerS6 欠損は EtOH 負荷マウスのグルコース恒常性を改善し、EtOH による体重増加と肝脂肪症の抑制で性差を生じることを示している。さらに、本研究は CerS6 はアルコールによる肝臓内脂肪滴生合成調節で重要な役割を果たしていることを明らかにした。</p>		