

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	23-275	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Aldo-keto reductase family 1 member A1 (AKR1A1) exerts a protective function in alcohol-associated liver disease by reducing 4-HNE accumulation and p53 activation. アルドケト還元酵素ファミリー1メンバーA1 (AKR1A1)は4-HNE蓄積とp53活性化を低下してアルコール関連肝疾患の保護機能を発揮する		
<b>執筆者</b>		
Lan YW, Chen WR, Chang GR, Chen YC, Chong KY, Chuang KC, Kao YT, Chen MS, Chen CM.		
<b>掲載誌</b>		
Cell Biosci. 2024;14(1):18. doi: 10.1186/s13578-024-01200-0.		
<b>キーワード</b>		PMID:
アルコール関連肝疾患、アルドケト還元酵素、AKR1A1、4-HNE、p53		38308335
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b>アルコール関連肝疾患(ALD)には、脂肪症、脂肪性肝炎、アルコール性線維症などの可逆的段階から、進展した不可逆的な段階である肝硬変まである。ALDの発症機序について多くの研究があるが、関連遺伝子マーカーや情報経路に影響する分子機序の理解は限定的である。内因性アルデヒドは細胞毒性、突然変異、発がん性を有する。アルドケト還元酵素ファミリー1メンバーA1 (AKR1A1)は、NADPH 依存様式でアルデヒド群をアルコールへ還元する反応を触媒し、解毒酵素として作用する。しかし、現時点で、ALDでのAKR1A1の臨床的役割やその関連性は不明であり、本研究はALDの進展に対するAKR1A1の保護効果について検討した。</p> <p><b>方法:</b>Akr1a1欠損(Akr1a1<sup>-/-</sup>)マウスと対照WTマウス、およびAML12肝細胞、ALD患者肝臓を使用した。マウスのエタノール処置(AF)をLieber-DeCarli液体飼料(エタノール5%)で8週間行い、血液と肝臓を採取して解析を行った(対照飼料負荷:PF)。肝臓線維症は組織化学法(マッソントリクローム染色、シリウスレッド染色)と線維症関連マーカー遺伝子(Tgf-β1, Collagen I, Ctgf, α-Sma)で解析した。酸化ストレスは酸化ストレス関連遺伝子(促進性:Nox-2, 抑制性:Sod-1, Nqo-1)の測定で評価した。AML12肝細胞のAkr1a1欠損はRNA干渉(shRNA)で行った。mRNAはqRT-PCR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>ALD患者肝臓でAkr1a1発現とAKR1A1レベルが減少していた。AF-WTマウス肝臓は、PF-WTマウスと比べて高いAKR1A1レベルを示し、顕著な肝脂肪症は見られなかった。しかし、AF-Akr1a1<sup>-/-</sup>マウスではAF-WTよりも低い生存率と、肝臓での炎症促進性サイトカイン、酸化ストレス、脂肪蓄積、線維症の増加と抗酸化酵素の減少で示されるように、より重篤な肝障害が見られた。さらに、AF-Akr1a1<sup>-/-</sup>マウスでは4-HNE[酸化ストレス産物]とp53リン酸化のレベルが増加し、AKR1A1の損失は4-HNEの蓄積と、その結果としてp53の活性化を導き、このことがALDの進展につながることを示唆される。AML12細胞でのAkr1a1欠損で、アルコール(200 mM, 72時間)存在下でのパルミチン酸/オレイン酸(P/O)による脂肪症、リポポリサッカライドによる炎症、TGF-β1による線維症が悪化した。</p> <p><b>結論:</b>本研究の機能欠失実験から、AKR1A1は脂質過酸化による4-HNEの蓄積と4-HNE仲介性p53活性化を低下することで、慢性アルコール消費の肝臓を保護する役割を果たしていることが示唆される。</p>		