

報告番号	甲 栄 第 310 号	氏名	NGUYEN THE ANH
審査委員	主査 高橋 章 副査 赤川 貢 副査 野村 和弘		
題目	All- <i>trans</i> retinoic acid induces lipophagy by reducing Rubicon in Hepa1c1c7 cells (Hepa1c1c7細胞においてall- <i>trans</i> レチノイン酸はRubicon発現の減少を介してリポファジーを誘導する)		
著者	Anh The Nguyen, Masashi Masuda, Yuki Mori, Yuichiro Adachi, Teppei Fukuda, Airi Furuichi, Masaki Takikawa, Yuki Tsuda, Yuki Hamada, Yusuke Maruyama, Hirokazu Ohminami, Kohta Ohnishi, Yutaka Taketani		
	令和 6 年 8 月発行 Journal of Lipid Research誌 第65巻 第8号 100598 に発表済		
要旨	<p>本論文では、all-<i>trans</i> レチノイン酸 (atRA) がオートファジー抑制因子である Rubicon 発現の減少を介して肝細胞におけるオートファジーによる脂肪滴の分解 (リポファジー) を誘導することを明らかにしている。atRA は、脂肪肝モデル動物の肝臓の脂肪蓄積を減少させることが知られている。また、脂肪組織や肝臓においてリポファジーが新規の脂肪分解機構として注目されている。脂肪組織において atRA がリポファジーを促進させることが示されているが、肝臓の脂肪蓄積に対する atRA のリポファジーへの影響は検討されていない。今回、マウス肝がん由来 Hepa1c1c7 細胞や高脂肪食を摂取したマウスの肝臓を用いて、脂肪肝に対する atRA によるリポファジーへの影響やその機序を明らかにすることを目的とした。</p> <p>脂肪酸処理で脂肪滴を蓄積させた fatty Hepa1c1c7 細胞において atRA はオートファジー活性を亢進させ、オートファジー必須遺伝子 <i>Atg5</i> に対する siRNA を用いて fatty Hepa1c1c7 細胞のオートファジーを抑制させると、atRA による肝細胞の脂肪滴の分解効果が減弱した。また、Rubicon のタンパク質発現量は、fatty Hepa1c1c7 細胞において atRA 濃度依存的に減少した。次に、高脂肪食を摂取した C57BL/6 マウスに atRA を 4 週間投与すると、コントロールとなる DMSO 投与群に比べ Rubicon タンパク質発現量は減少した。また、若齢 (8 週齢) と高齢 (86 週齢) のマウス間で atRA による Rubicon 発現への影響の違いを検討した結果、若齢マウスで観察された atRA による Rubicon 発現量の減少は高齢マウスでは消失した。さらに、<i>Rubicon</i> 遺伝子に対する siRNA を用いて fatty Hepa1c1c7 細胞の Rubicon 発現を抑制させると、atRA による肝細胞の脂肪滴の分解効果が減弱した。そして、これは atRA が Rubicon タンパク質の合成を抑制することによることが示唆された。</p> <p>以上の結果から、肝細胞において atRA は Rubicon 発現の減少を介してリポファジーを誘導することが示された。また、高脂肪食を摂取したマウスの肝臓においても atRA は Rubicon 発現を減少させること、さらに atRA による肝臓の Rubicon 発現の減少効果は加齢によって消失する可能性が示された。</p> <p>本研究は、atRA が肝細胞においてリポファジーを誘導する機序を提案し、脂肪肝の予防や治療法を確立するための重要な知見となることから、博士 (栄養学) の学位授与に値すると判定した。</p>		