

ROR α 核内受容体はマクロファージにおけるコレステロールエステル水解酵素の発現増加を介して脂質ドロップレットを縮小させる

松岡浩史、徳永吏紀、片山未由、細田雄一朗、宮薫子、角拳斗、大石亜美、
上敷領淳、志摩亜季保、道原明宏

BMC Molecular and Cell Biology, **21**(1), 32 (2020).

Retinoic acid receptor-related orphan receptor α reduces lipid droplets by upregulating neutral cholesterol ester hydrolase 1 in macrophages

Hiroshi Matsuoka, Riki Tokunaga, Miyu Katayama, Yuichiro Hosoda, Kaoruko Miya, Kento Sumi, Ami Ohishi, Jun Kamishikiryo, Akiho Shima, and Akihiro Michihara

ABSTRACT Background: Neutral cholesterol ester hydrolase 1 (NCEH1) catalyzes the hydrolysis of cholesterol ester (CE) in macrophages. Genetic ablation of NCEH1 promotes CE-laden macrophages and the development of atherosclerosis in mice. Dysregulation of NCEH1 levels is involved in the pathogenesis of multiple disorders including metabolic diseases and atherosclerosis; however, relatively little is known regarding the mechanisms regulating NCEH1. Retinoic acid receptor-related orphan receptor α (ROR α)-deficient mice exhibit several phenotypes indicative of aberrant lipid metabolism, including dyslipidemia and increased susceptibility to atherosclerosis.

Results: In this study, inhibition of lipid droplet formation by ROR α positively regulated NCEH1 expression in macrophages. In mammals, the NCEH1 promoter region was found to harbor putative ROR α response elements (ROREs). Electrophoretic mobility shift, chromatin immunoprecipitation, and luciferase reporter assays showed that ROR α binds and responds to ROREs in human NCEH1. Moreover, NCEH1 was upregulated through ROR α via a phorbol myristate acetate-dependent mechanism during macrophage differentiation from THP1 cells. siRNA-mediated knockdown of ROR α significantly downregulated NCEH1 expression and accumulated lipid droplets in human hepatoma cells. In contrast, NCEH1 expression and removal of lipid droplets were induced by ROR α agonist treatments and ROR α overexpression in macrophages.

Conclusion: These data strongly suggested that NCEH1 is a direct ROR α target, defining potential new roles for ROR α in the inhibition of lipid droplet formation through NCEH1.

抄録 背景：中性コレステロールエステル加水分解酵素 1 (NCEH1) は、マクロファージのコレステロールエステル (CE) の加水分解を触媒する。NCEH1 の遺伝子欠損マウスは、CE 蓄積マクロファージとアテローム性動脈硬化症の発症を促進する。NCEH1 の調節不全はアテローム性動脈硬化症の病因に関与しているが、NCEH1 の制御メカニズムについてはほとんど知られていない。レチノイン酸受容体関連オーファン受容体 α (ROR α) 欠損マウスは、NCEH1 欠損マウスと同様に、アテローム性動脈硬化症の発症の表現型を示す。

結果：ROR α による NCEH1 発現の正の調節は、マクロファージにおける脂肪滴形成を阻害した。哺乳類において、NCEH1 プロモーター領域に推定 ROR α 応答エレメント (RORE) が存在した。電気泳動移動度シフト、クロマチン免疫沈降、およびルシフェラーゼレポーターアッセイは、ROR α が NCEH1 の RORE に結合して応答することを示した。さらに、NCEH1 は、THP1 細胞からのマクロファージ分化を介して ROR α により正に調節された。ROR α ノックダウンは、NCEH1 発現を減少させ、ヒト肝癌細胞に脂肪滴を蓄積させた。対照的に、マクロファージにおける ROR α アゴニスト処理と ROR α 過剰発現は、NCEH1 発現と脂肪滴除去を誘導させた。

結論：これらのデータは、NCEH1 が直接の ROR α 標的であることを強く示唆しており、NCEH1 を介した脂肪滴形成の阻害における ROR α の新しい役割を示している。