

## 論文番号 130

担当

独立行政法人 酒類総合研究所

題名(原題/訳)

Increased severity of alcoholic liver injury in female rats: role of oxidative stress, endotoxin, and chemokines.

雌ラットにおけるアルコール依存性肝臓障害の悪化、酸化ストレス、エンドトキシン、ケモカインの役割

執筆者

Nanji AA, Jokelainen K, Fotouhinia M, Rahemtulla A, Thomas P, Tipoe GL, Su GL, Dannenberg AJ

掲載誌(番号又は発行年月日)

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 281(6):G1348-56, 2001

キーワード

肝障害、エタノール、脂質過酸化、NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、COX-1、COX-2、MCP-1、MIP-2

要旨

アルコール依存性肝障害は男性よりも女性で、急速に悪化する。これらの性差の理由を明らかにするために、その病原メカニズムについて検討を行った。雄、雌ラットにそれぞれエタノールと魚油を含む食事を4週間、胃内投与方法により与えた。コントロールとして等カロリーのブドウ糖を与えた。その後肝臓の病理学的検査、脂質過酸化、チトクロームP-450(CYP)2E1活性、非ヘム鉄、エンドトキシン、核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活性化、シクロオキシゲナーゼ1(COX-1)やCOX-2のmRNAレベル、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、MIP-2についての検討を行った。アルコール誘導性肝障害は雄ラットにくらべ雌ラットで悪化していた。更にエンドトキシン、脂質過酸化、非ヘム鉄のレベルも高く、NF- $\kappa$ Bが活性化されケモカインMCP-1、MIP-2の上昇が観察された。一方CYP2E1、TNF- $\alpha$ 、COX-2レベルに性差は見られなかった。さらに、魚油とブドウ糖を摂取させた雌ラットは細胞壊死と炎症が観察された。

以上の結果はエタノール摂取により雌ラットでエンドトキシンと脂質過酸化が上昇しNF- $\kappa$ B活性化やケモカイン生成が刺激され肝臓の炎症を促進していると考えられる。TNF- $\alpha$ 、COX-2の上昇は恐らく肝臓の炎症を引き起こすのに重要であるがその炎症の性差とは関連しない事が示された。