

論文番号 132

担当

札幌医科大学 医学部 薬理学講座

題名(原題/訳)

NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease.

NADPH 酸化酵素に由来するフリーラジカルがアルコール性肝障害の原因となる重要なオキシダントである

執筆者

Kono H, Rusyn I, Yin M, Gabele E, Yamashina S, Dikalova A, Kadiiska MB, Connor HD, Mason RP, Segal BH, Bradford BU, Holland SM, Thurman RG

掲載誌(番号又は発行年月日)

Journal of Clinical Investigation 106(7): 867-872 (2000)

キーワード

NADPH 酸化酵素、アルコール性肝障害、フリーラジカル、ノックアウトマウス、NF- κ B、TNF- α
要旨

北米ではアルコール消費による肝臓病は成人での主要死亡原因となっているが、その病理はまだ不明である。肝臓内のマクロファージが酸化ストレスによる初期アルコール誘発肝障害に関係していることが知られているが、フリーラジカルの厳密な由来は謎のままである。NADPH oxidase は活性化されたマクロファージでのオキシダント産生の主要酵素である。本研究は、NADPH oxidase がエタノールによるオキシダント産生の主要起源であることを NADPH oxidase 欠損(p47phox ノックアウト)マウスを用いて検討した。マウスはエタノールを Tsukamoto-French プロトコールによって 4 週間慢性的に投与された。正常マウス(wild-type)で、エタノールは腸管由来エンドトキシン、CD14 受容体、生成フリーラジカル、転写因子 NF- κ B の活性化、および活性化クッパー細胞からの TNF- α 遊離などが関与している機序によって重篤な肝障害を生じた。NADPH oxidase 欠損マウスでは、フリーラジカルの増加、NF- κ B の活性化、TNF- α mRNA の増加ならびに肝障害の徴候は認められなかった。これらの結果は、肝クッパー細胞の NADPH oxidase から由来するフリーラジカルが、細胞障害性 TNF- α の産生を生じる NF- κ B の活性化による初期アルコール誘発肝炎の病理で重要な役割を果たしているという仮説を強く支持するものである。