

研究・調査報告書

| | |
|---|---------------------|
| 報告書番号 230 | 担当 独立行政法人酒類総合研究所 |
| 題名 (原題/訳) | |
| <p>TNF alpha-induced Ras activation due to ethanol promotes hepatocyte proliferation independently of liver injury in the mouse.</p> <p>マウスにおけるエタノールによる TNF alpha 誘導性の Ras の活性化が肝障害とは無関係に肝細胞の増殖を促進する</p> | |
| 執筆者 | |
| Isayama F, Froh M, Yin M, Conzelmann LO, Milton RJ, McKim SE, Wheeler MD. | |
| 掲載誌 (番号又は発行年月日) | |
| Hepatology. 2004 Mar;39(3):721-31. | |
| キーワード | |
| エタノール、TNF alpha、Ras、肝細胞の増殖、肝障害 | |
| 要 旨 | |
| <p>腫瘍壊死因子 alpha (TNFalpha) は肝細胞に細胞死促進的あるいは有糸分裂促進的に働くことが示されており、アルコール性肝障害の誘導に必要であることがわかっている。原ガン遺伝子である Ras は TNFalpha の細胞応答調節において重要な役割を果たしている。本研究の目的はアルコール誘導性の肝障害における TNFalpha の役割を調べることである。</p> <p>オスの C57BL/6 マウスにエタノールあるいは高脂肪の食餌を胃内カニューレーションによって 4 週間投与した。Ras 活性はエタノール投与後 4 週間で著しく増加し、これは病変の悪化状態と一致することが観察された。しかしながら、type1 TNFalpha レセプター欠損マウス (TNFR1(-/-)) において、エタノール誘導性肝障害の病態の悪化および Ras 活性の増加は野生型のマウスに比べ、顕著に抑えられていることが明らかになった。さらに、野生型マウスでは H-、K-、R-Ras アイソフォームがエタノール投与後に増加することが示された。TNFR1(-/-) マウスでは R-Ras の活性はエタノールによって上昇していたが、他の H-Ras、K-Ras の活性は著しく減少していることがわかった。興味深いことに野生型マウスでは 4 週間の慢性的なエタノール投与後、肝細胞の増殖が 5 倍に増加していたが、エタノールを投与した TNFR1(-/-) マウスでは逆に肝細胞の増殖増加が抑制されていた。dominant negative の Ras をアデノウイルスに組み込み、Ras 活性の阻害を行ったところ、エタノール誘導性肝障害にはまったく影響を及ぼさなかったにも関わらず、エタノール誘導性の肝細胞の増殖においては 50%以上の抑制が観察された。アデノウイルスを用いて、ミトコンドリア型スーパーオキシドジスムターゼの過剰発現を行ったところ、脂質の過酸化が減少し、エタノールによる肝障害を減少させたが、エタノールによる Ras の活性化や肝細胞の増殖への影響はまったく見られなかった。以上より、肝細胞の酸化ストレスは細胞死をもたらすが、エタノール誘導性肝障害に反応して、TNFalpha によって誘導される Ras の活性化は肝細胞の増殖に重要であることが示唆された。</p> | |