

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
231	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
Role of TNF-alpha in ethanol-induced hyperhomocysteinemia and murine alcoholic liver injury. エタノール誘導性高ホモシステイン血症とマウスのアルコール性肝障害における TNF-alpha の役割	
執筆者	
Ji C, Deng Q, Kaplowitz N.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Hepatology. 2004 Aug;40(2):442-51.	
キーワード	
ホモシステイン、アルコール性肝障害、TNF-alpha	
要 旨	
<p>筆者らはこれまでにエタノールによって誘導されるホモシステインレベルの上昇、小胞体ストレス、胃内エタノール注入によるマウスのアルコール性肝障害との関係について報告した。今回、筆者らはエタノールによって誘導されるこれらの現象での TNF-alpha の役割を TNFR1 ノックアウトマウス (C57/BL6) を用いて解析を行った。</p> <p>4 週間にわたりエタノールを胃内投与したところ、野生型では 7.4 倍、TNFR1 ノックアウトマウスでは 6 倍ほどホモシステインレベルが上昇した。野生型では血清中の TNF-alpha レベルは通常は 8.4±1.3pg/ml であったが、エタノール投与によって 18.4±3.3pg/ml に増加し、TNFR1 ノックアウトマウスは通常では TNF-alpha レベルは 7.2±1.6pg/ml であるが、エタノール投与によって 12.9±1.4pg/ml に増加した。両マウスストレインにおいて、エタノール投与によって同程度の脂肪肝が観察され、ALT の上昇が見られた。エタノールを投与した TNFR1 ノックアウトマウスでは著しく壊死性の炎症が増加していたが、野生型では TNFR1 ノックアウトマウスと同程度の壊死性の炎症は見られなかった。エタノール投与をした両方のマウスで肝臓での細胞死の増加、S-アデノシルメチオニンの減少が検出された。また、小胞体ストレスマーカーである GRP78、CHOP、SREBP1 レベルを RT-PCR で定量したところ、両方のマウスでこれらのマーカーレベルの増加が見られた。ベタインの投与を行ったところ、両方のマウスで上昇した血清中のホモシステインレベルが減少し、小胞体ストレスが減少していることがわかった。ベタインの投与は TNFR1 ノックアウトマウスの肝臓中の S-アデノシルメチオニンレベルを 28 倍、野生型では 24 倍にした。アルコールを胃内投与した以上のマウス実験の結果をまとめると TNF-alpha は ALT の上昇、壊死性の炎症、細胞死にある程度関与し、脂肪肝には若干の関与があるが、ホモシステインの上昇、小胞体ストレスにはまったく関与しないことが明らかになった。</p>	