

研究・調査報告書

報告書番号	担当
2 3 3	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>マウスにおいて、エタノールが原因となる TNFalpha 誘導性の ras の活性化が肝障害とは非依存的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	
TNFalpha、ras、アルコール性肝障害	
要 旨	
<p>腫瘍壊死因子 alpha (TNFalpha)は肝細胞において細胞死を促進、そして細胞分裂を促進するという両方の働きを持っており、アルコール誘導性肝障害において重要であることがわかっている。癌原遺伝子である Ras は TNFalpha に対する細胞応答調節に重要である。この研究ではアルコール誘導性の病態における Ras の役割を調べた。</p> <p>オスの C57Bl/6 マウスに胃内挿管によってエタノールまたは高脂肪食を 4 週間、投与した。この結果、Ras の活性がエタノール投与後 4 週間で顕著に増加し、これは病状の悪化と関連していることが明らかになった。しかしながら、TNFalpha receptor 1 (TNFR1) 欠損マウスに同様な食餌を与えた場合、エタノールによって誘導される肝障害および Ras 活性の上昇が野生型に比べ、著しく抑えられていることがわかった。さらに、野生型でエタノール投与後、H-、K-、R-Ras の isoform が増加していることが明らかになったが、これと同じ条件下で TNFR1 欠損マウスでは R-Ras 活性がエタノールによって上昇したままであるが、H-、K-Ras 活性は抑えられていることが示された。また、野生型では 4 週間のエタノール投与後には肝細胞の増殖が約 5 倍に増殖するが、TNFR1 欠損マウスではこの肝細胞の増殖が見られなかった。Dominant-negative の Ras を含むアデノウイルスによる Ras の阻害はエタノール誘導性の肝障害に対しては何の影響ももたらさないが、エタノール誘導性の肝細胞の増殖については 50%に抑えた。アデノウイルスを用いてミトコンドリアのスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) を過剰発現させた場合には、脂質の過酸化を抑え、エタノールによる肝障害を抑えるが、Ras の活性化およびエタノールによる肝細胞の増殖に影響はなかった。以上の結果より、肝細胞の酸化ストレスは細胞死を導き、エタノール誘導性の肝障害応答においては TNFalpha 誘導性の Ras の活性化が肝細胞の増殖に重要であることがわかった。</p>	