

研究・調査報告書

報告書番号	担当
235	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
<p>Abrogation of nuclear factor-kappaB activation is involved in zinc inhibition of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production and liver injury.</p> <p>NFkappaB の活性化の抑制が亜鉛による LPS 誘導性 TNFalpha 産生と肝障害の阻害に関係している</p>	
執筆者	
Zhou Z, Wang L, Song Z, Saari JT, McClain CJ, Kang YJ.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Am J Pathol. 2004 May;164(5):1547-56.	
キーワード	
NFkappaB、TNFalpha、LPS、亜鉛、肝障害抑制	
要旨	
<p>リポ多糖 (LPS) などのエンドトキシンによって誘導される肝臓のクッパー細胞からの腫瘍壊死因子 alpha (TNF-alpha) の放出はアルコール性肝障害の発症に関係しており、血清中の TNF-alpha タンパクや肝臓の TNF-alpha の mRNA レベルが上昇することが報告されている。さらに、TNF-alpha receptor-1 ノックアウトマウスでアルコール性肝障害の抑制が報告されているが、これはエンドトキシンがクッパー細胞を活性化し、NF-kappaB が活性化された後、TNF-alpha の産生が起こり、肝臓が障害されるという TNF-alpha シグナル経路の阻害のためと考えられる。アルコールによって誘導される細胞質のエンドトキシンの上昇を抑制することで、亜鉛が肝臓をアルコールの肝臓毒性から保護する働きを有することを筆者らは示してきており、今回、亜鉛とエンドトキシン・TNFalpha シグナル経路との関係を調べた。亜鉛の処理により、メタロチオネイン (MT) が誘導されるが、MT の 3 分の 1 はシステイン残基より構成されており、抗酸化物質として機能することが知られているため、亜鉛の肝臓保護効果が亜鉛そのものによるものか、MT によるものかについても検討を行った。LPS を MT ノックアウトマウス (MT-KO) と野生型のマウス (WT) に投与し、TNF-alpha レベルを上昇させ、肝臓を障害した。亜鉛を前処理 (2 回、5 mg/kg) することによって、TNF-alpha の産生が減少し、WT と MT-KO の両方のマウスで肝障害が抑制されていた。このことから亜鉛の肝臓保護作用が MT とは無関係であり、亜鉛そのものによる効果であることが示唆された。また、MT-KO マウスの肝臓でリン酸化型 NF-kappaB の免疫染色を行ったところ、亜鉛の前処理によって、クッパー細胞における LPS 誘導性 NF-kappaB の活性化が見られなくなっていることが分かった。LPS により、肝臓では活性酸素が生じるが亜鉛処理により、活性酸素の発生が抑制されていることを見いだした。以上より、亜鉛は LPS によって誘導される TNF-alpha の産生を抑制しており、これは酸化ストレス感受性の NF-kappaB 経路を阻害することによると予想された。また、この効果は亜鉛そのものによるものであり、亜鉛によって誘導される MT によるものではないことが示された。</p>	