

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
2 4 4	独立行政法人酒類総合研究所
<b>題名 (原題/訳)</b> Ethanol changes sensitivity of Kupffer cells to endotoxin エタノールが Kupffer 細胞のエンドトキシン感受性を変化させる	
<b>執筆者</b> Yamashina S, Ikejima K, Enomoto N, Takei Y, Sato N.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b> Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi. 2003 ; 38(5): 415-24.	
<b>キーワード</b> アルコール、エンドトキシン、クッパー細胞、TLR4、CD14	
<b>要 旨</b>  <p>腸管由来のエンドトキシンはアルコールの肝障害に重要な役割を果たしている。Tsukamoto-French model で抗生物質を用いた腸管の滅菌を行い gadolinium chloride によるクッパー細胞の不活性化は初期アルコール誘導性の肝障害を防御することが報告されている。アルコールの短期間の投与はエンドトキシンの感受性を亢進していることが報告されている。しかし一方で急性エタノール投与モデルではエンドトキシンの感受性が低下することも報告されている。本稿ではこの矛盾について、アルコール肝障害のクッパー細胞のエンドトキシン感受性変化の点から概説している。マウスの腹腔内にエタノールを投与 1 時間または 21 時間後 LPS を投与した。1 時間後投与群の血清のトランスアミナーゼはコントロールの 60%であったが、エタノール投与群 21 時間後の LPS 投与群では 3 倍の増加が観察された。この効果は抗生物質の前処置により消失した。またエタノール投与後のクッパー細胞における TNF<math>\alpha</math> 産生能を評価したところ、エタノール投与 1 時間後 LPS 投与群の TNF<math>\alpha</math> 産生はコントロールの 60%であったが 21 時間後投与群では有意な増加が観察された。次に、細胞内のカルシウムシグナルについて検討したところ、エタノール投与 2 時間後、細胞内カルシウム濃度やクッパー細胞により分泌される TNF<math>\alpha</math> はコントロールの 50%までおさえられた。しかしこれらは 24 時間後には 2 倍に増加していた。さらに、エタノール投与 24 時間後のクッパー細胞の CD14 は約 5 倍に増加していた。エタノール投与 1 時間後のマウスのクッパー細胞では IRAK 発現と活性と Nf<math>\kappa</math>B はコントロールの 50-60%に減少した。エタノール投与 21 時間後のマウスでは LPS-誘導性の TNF<math>\alpha</math>、IRAK の発現と活性はコントロールに比べ 1.5 倍に、Nf<math>\kappa</math>B は 3 倍に増加していた。</p> <p>以上の結果から急速なエタノールの投与はエンドトキシンレセプターの発現、細胞内シグナル分子を変化させ、エンドトキシンに対する耐性と感受性の両方を獲得させると考えられる。</p>	