

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
414	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
<p>Complement and alcoholic liver disease: role of C1q in the pathogenesis of ethanol-induced liver injury in mice.  補体とアルコール性肝障害：マウスでエタノールによる肝障害発症における補体 C1q の役割</p>	
執筆者	
Cohen JI, Roychowdhury S, McMullen MR, Stavitsky AB, Nagy LE.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Gastroenterology. 139(2): 664-674 (2010)	
キーワード	
アルコール、アルコール性肝障害、マクロファージ、C1q、補体、アポトーシス	
要 旨	
<p><b>背景と目的：</b>  マウスでのアルコールによる肝臓病の進展には補体に関与している。しかし、エタノール曝露に伴う補体活性化の機序は分かっていない。補体第一成分の認識部位である C1q はアポトーシス細胞に結合し、それによって補体の古典経路を活性化する。エタノールの曝露は肝細胞のアポトーシスを増加することから、我々はエタノールによるアポトーシスが古典経路を介して補体の活性化を生じるという仮説について検証した。</p> <p><b>方法：</b>  野生型と C1qa<sup>-/-</sup> (欠損) マウスを 4 日間または 25 日間、エタノール含有食餌あるいは対照食餌を自由に摂取させた。</p> <p><b>結果：</b>  マウスへの 4 日間のエタノール摂取で、野生型、C1qa<sup>-/-</sup>マウスの両方で Kupffer 細胞のアポトーシスが增加した。エタノールによる C1q と C3b/iC3b/C3c の沈着は、野生型マウスではアポトーシスを生じている Kupffer 細胞と同じ局在であったが、C1qa<sup>-/-</sup>マウスでは違っていた。さらに、4 日間のエタノール曝露による腫瘍壊死因子 (TNF) <math>\alpha</math> や IL-6 の発現増加は C1q 欠損マウスでは抑制されていた。野生型マウスへの慢性エタノール投与 (25 日間) で、肝臓での脂肪蓄積、肝細胞アポトーシス、血清 AST や ALT レベルは上昇した。一方、肝障害を示すこれらのマーカーの上昇の程度は C1qa<sup>-/-</sup>マウスでは低かった。対照的に、慢性エタノール投与で生じるチトクローム P4502E1 発現や酸化ストレスの増加程度は、野生型と C1qa<sup>-/-</sup>マウスで差がなかった。</p> <p><b>結論：</b>  本研究では、エタノールが肝臓でアポトーシス細胞への C1q の結合を介して補体の古典経路を活性化すること、エタノールによる肝障害の病因として C1q が関与していることを初めて示した。</p>	