

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-900	13-218	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
MFG-E8 and HMGB1 are involved in the mechanism underlying alcohol-induced impairment of macrophage efferocytosis.		
MFG-E8 と HMGB1 はマクロファージの貪食除去に対するアルコールの障害機序に関与する		
執筆者		
Wang X, Bu HF, Zhong W, Asai A, Zhou Z, Tan XD.		
掲載誌		
Mol Med. 2013 ;19(1):170-82. doi: 10.2119/molmed.2012.00260.		
キーワード		PMID:
アルコール、マクロファージ、貪食除去、MFG-E8、HMGB1		23552724
要旨		
<p>目的: 貪食除去(efferocytosis)は、炎症領域でアポトーシスによって死亡した細胞を除去するマクロファージの特徴的な食作用過程である。milk fat globule-EGF 因子 8 (MFG-E8) はマクロファージが分泌する糖タンパク質で、マクロファージによる食作用を維持する機能がある。一方、炎症媒介タンパク質の high mobility group box 1 (HMGB1) は食作用を抑制する。アルコール乱用は細胞障害を生じ、様々な組織で過剰な細胞死を引き起こす。アルコールはマクロファージの貪食除去を抑制することが知られているが、その詳細な分子機序はほとんど分かっていない。本研究は、アルコール曝露による MFG-E8 遺伝子発現への影響と、その変化がマクロファージの貪食除去に影響するかどうか検討した。</p> <p>方法: マクロファージの細胞株として RAW264.7 細胞を用いた。アルコールの慢性処置の in vivo での影響は C57BL/6 マウスを用いて検討した。遺伝子発現はリアルタイム PCR で、タンパク質発現はウエスタンブロット法で、アポトーシスによる細胞死は TUNEL 染色で測定した。</p> <p>結果: マクロファージへのエタノール (25 mmol/L、18 時間) の急性曝露で MFG-8 の遺伝子発現は抑制され、貪食除去は障害された。同様の変化は、マクロファージの過酸化水素処理でも観察された。MFG-8 遺伝子発現とマクロファージ機能に対するアルコールの抑制効果は、抗酸化物の N-アセチルシステインの処置で阻止された。さらに、遺伝子組換え MFG-8 の添加は、マクロファージのアルコールによる抑制を回復させた。エタノールのマクロファージへの in vitro 慢性処置 (50 mmol/L、7 日間) で、MFG-8 遺伝子発現と貪食除去は亢進した。一方、マウスへの慢性アルコール投与で血清 HMGB1 レベルは増加した。さらに、アルコールの慢性処置をしたマクロファージで、HMGB1 (1 µg/mL) は貪食除去を低下させ、HMGB1 は in vivo でマクロファージの貪食除去に対する慢性アルコールの直接効果を減弱させると思われる。</p> <p>結論: 急性および慢性アルコール曝露はマクロファージの MFG-E8 遺伝子発現と HMGB1 産生に反対の効果を及ぼす。急性アルコール曝露は、活性酸素種を介した MFG-8 遺伝子発現の阻害によってマクロファージの貪食除去を障害する。慢性アルコール曝露は、MFG-E8 と HMGB1 の両方の産生に影響する。これらのことから、マクロファージの貪食除去に対する慢性アルコール曝露の病理生理的効果は、MFG-E8 と HMGB1 レベルのバランスに依存していることが示唆される。MFG-E8 と HMGB1 は、マクロファージの貪食除去に対するアルコールの効果に関連する重要な因子である。</p>		