

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	13-234	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
STING-IRF3 pathway links endoplasmic reticulum stress with hepatocyte apoptosis in early alcoholic liver disease. STING-IRF3 経路はアルコール性肝障害の初期で小胞体ストレスと肝細胞アポトーシスを関連する		
執筆者		
Petrasek J, Iracheta-Vellve A, Csak T, Satishchandran A, Kodys K, Kurt-Jones EA, Fitzgerald KA, Szabo G.		
掲載誌		
Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Oct 8;110(41):16544-9. doi: 10.1073/pnas.1308331110.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝障害、インターフェロン調節因子3、インターフェロン遺伝子刺激因子(STING)		24052526
要旨		
<p>目的: 過剰なアルコール摂取は脂肪肝、脂肪性肝炎、肝硬変、肝細胞がんなどのアルコール性肝障害を生じる。肝障害の進展には LPS などの腸管由来エンドトキシンによる自然免疫の調節不全と肝細胞炎症が関係する。肝臓クッパー細胞での LPS の認識は Toll 様受容体 (TLR) 4 で行われ、肝障害の進展には TLR4 とアダプター分子種 (TRAM、TRIF) による I 型インターフェロン (IFN) 調節因子 3 (IRF3) を介した IFN の誘導が関与していることが示されている。IRF3 は細胞質で構成的に発現している転写因子で、IFN-β の発現誘導、炎症性サイトカイン応答、ウイルス感染細胞のアポトーシスなどで機能している。本研究では、肝障害の進展における IRF3 の役割の詳細を検討した。</p> <p>方法: 以下の分子種を欠損したマウスを使用した: IRF3、I 型 IFN 受容体、カスパーゼ 1、IRF7、インターフェロン遺伝子刺激因子 (STING)、TRAM。動物へのアルコール投与は、液体飼料または胃内チューブで行った。サイトカインは ELISA 法で、各タンパク質は免疫ブロット法で測定した。</p> <p>結果: マウスへの4週間のエタノール投与で生じた肝臓炎症 (TNF-α 誘導) や肝障害は、IRF3 欠損マウスでは完全に抑制された。エタノール投与によって、小胞体 (ER) ストレス (酸素欠乏、Ca 情報の混乱、未成熟タンパク質の蓄積など) を生じ、IRF3 と ER 膜のアダプター分子種である STING との会合が誘発され、IRF3 のリン酸化が上昇した。さらに、活性化 (リン酸化) された IRF3 はアポトーシス促進分子種である Bax やカスパーゼ 8 と関連し、肝細胞のアポトーシスが引き起こされた。STING 欠損マウス肝細胞では、エタノールや ER ストレスによる IRF3 のリン酸化が抑制され、さらに IRF3 欠損マウスでは肝細胞のアポトーシスが阻止された。I 型 IFN 受容体欠損マウスではエタノールによる肝障害が阻止されず、肝障害での IRF3 の病的役割は炎症や I 型 IFN とは独立していた。</p> <p>結論: 本研究は、肝細胞での STING による IRF3 の活性化と、IRF3 による細胞死の誘導について、これまでで初めて示した。アルコール性肝障害の初期で、IRF3 は ER の STING でリン酸化され、ミトコンドリアへ移行し、Bax と関連し、肝細胞のアポトーシスが生じる。IRF3 と STING は、肝細胞での ER ストレスとアポトーシスの間のクロストークを仲介する情報分子として機能し、アルコールで生じる肝障害の進展で重要な役割を果たしている。</p>		