

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-420	13-247	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Alcohol induces mitochondrial redox imbalance in alveolar macrophages. アルコールは肺胞マクロファージでミトコンドリア酸化還元の不均衡を生じる		
執筆者		
Liang Y, Harris FL, Jones DP, Brown LA.		
掲載誌		
Free Radic Biol Med. 2013; 65:1427-34. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.010.		
キーワード		PMID:
慢性アルコール摂取、肺胞マクロファージ、ミトコンドリア、チオレドキシシ		24140864
要 旨		
<p>目的: 肺胞腔において、肺胞マクロファージ (AM) は感染性微生物を排除する貪食作用や呼吸バーストと呼ばれる急激な酸素消費を通じた自然免疫応答を行っている。過剰で慢性的なアルコール乱用は、AM の免疫応答を抑制し、肺胞細胞や肺胞内皮膜液での慢性的な酸化ストレスや抗酸化物質の欠乏を生じ、呼吸器感染症の危険性を上昇させる。アルコールによるミトコンドリアの酸化ストレスについては知られているが、生体内における主要なタンパク質ジスルフィド還元酵素であるミトコンドリアのチオレドキシシ回路のアルコールに対する応答は検討されていない。本研究では、慢性エタノール消費がチオール-ジスルフィド抗酸化系であるチオレドキシシ回路の酸化と関連しているかどうか検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウス (6-8 週齢) を使用し、慢性エタノール投与は 3-20% v/v を飲料水として 3 週間投与し、その後 20% の濃度で 10-12 週間投与した。エタノール投与終了後、肺胞細胞を採取した。一部の実験では、AM 細胞系の MHS 細胞を使用した。mRNA レベルは qRT-PCR 法で、ミトコンドリアの GSH、GSSG は HLPC 法で測定した。還元型および酸化型チオレドキシシ 2 (Trx2)、Trx2 還元酵素 (Trx2R)、ペルオキシレドキシシ (Prdx) 3 及び 5 はウエスタンブロット法で解析した。</p> <p>結果: <i>in vitro</i> での MHS 細胞のエタノール (0.2%、1-5 日間) 処置とエタノール投与マウスからの AM で、ミトコンドリア GSH の酸化とチオレドキシシ酸化還元回路系 (Trx2、Trx2R) の酸化を伴った NADPH の欠乏が見られた。チオレドキシシ回路の還元で重要な Prdx は、不可逆的に過剰酸化され不活性型になっていた。さらに、エタノールは Trx2、Trx2R、Prdx3、Prdx5 の mRNA 発現およびミトコンドリアチオール-ジスルフィドタンパク質であるグルタレドキシシ 2 とグルタチン還元酵素、グルタチオン過酸化酵素 2 レベルを減少させた。このように、ミトコンドリアチオレドキシシ回路はエタノールによって高度に酸化され、そのことでミトコンドリアの活性酸素種を解毒する抗酸化容量と能力は低下していた。ミトコンドリアチオレドキシシ還元回路の酸化は、特定のタンパク質のチオールグループでの酸化や還元信号、酸化物質への細胞応答過程をさらに抑制する。</p> <p>結論: AM において、ミトコンドリアは細胞酸化還元信号を維持し、貪食作用のエネルギー依存過程に必須な ATP の供給や呼吸バースト (活性酸素発生) にとって重要な役割を果たしている。ミトコンドリアチオール-ジスルフィド酸化還元切替機構のエタノールによる酸化は、AM 酸化還元信号を障害し、アルコール使用障害者での免疫機能抑制、呼吸器感染症の危険性上昇の原因となると考えられる。</p>		