

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	13-250	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>Chronic ethanol feeding modulates inflammatory mediators, activation of nuclear factor-κB, and responsiveness to endotoxin in murine Kupffer cells and circulating leukocytes.</p> <p>マウスへの慢性エタノール投与はクッパー細胞と白血球での炎症性メディエーター産生、NF-κB 活性化、エンドトキシン応答性に影響を与える</p>		
執筆者		
Maraslioglu M, Oppermann E, Blattner C, Weber R, Henrich D, Jobin C, Schleucher E, Marzi I, Lehnert M.		
掲載誌		
Mediators Inflamm. 2014; 2014:808695. doi: 10.1155/2014/808695.		
キーワード		PMID:
慢性アルコール摂取、炎症性サイトカイン、NF- κ B、肝障害		24623963
要旨		
<p>目的: 慢性的なアルコール乱用は、重篤な外傷後の感染に対する感受性をマクロファージへの影響を介して亢進させ、そのことで肝障害が生じることが知られている。いくつかの細胞内情報機序が炎症性応答の開始に関与しているが、それらの中には核内因子-κB (NF-κB) 経路がある。一方、肝障害が生じる別の機序として肝臓のマクロファージであるクッパー細胞の活性化がある。クッパー細胞の活性化によって、インターロイキン-1β (IL-1β)、IL-6、腫瘍壊死因子-α (TNF-α) などの炎症メディエーターが産生され、Toll 様受容体 4 (TLR4) を介した NF-κB の活性化が生じる。本研究では、エタノールによる肝障害、特に、慢性エタノール投与後に活性化されたクッパー細胞で果たしている NF-κB の役割について検討した。</p> <p>方法: NF-κB の活性化は雄性 cis-NF-κB^{EGFP} レポーター遺伝子マウス (NF-κB の活性化による結合で高感度緑色蛍光タンパク質 (EGFP) の発現が生じる標的遺伝子組換えマウス) を用い、EGFP 発現を指標として解析した。in vivo でのエタノール慢性投与の影響の検討は、cis-NF-κB^{EGFP} マウスと C57BL/6 マウスを使用し、エタノール (1.75~6.3%) を4週間投与して行った。炎症反応の指標としてエタノール処置マウスからクッパー細胞を分離し、エンドトキシン (LPS) 刺激によるサイトカイン産生を測定した。また、クッパー細胞の NF-κB の活性化について、エタノール投与マウスの肝臓 (in vivo) とクッパー細胞の LPS 刺激で検討した。肝臓ならびに血液中の IL-6、TNF-α はフローサイトメトリー法で、EGFP 発現は落射蛍光顕微鏡法で解析した。</p> <p>結果: 慢性エタノール投与で、軽度の肝障害が発症し、肝臓およびクッパー細胞での NF-κB 活性化は亢進し、肝臓ならびに血液での炎症促進性サイトカイン (IL-6、TNF-α) 産生が上昇した。また、エタノール投与マウスのクッパー細胞で、LPS 刺激性 IL-6 および TNF-α 産生が上昇した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、慢性エタノール摂取はマクロファージでの LPS 刺激性 IL-6 および TNF-α 産生応答を亢進し、この効果は NF-κB を介した細胞内情報のエタノールによる変化から生じていることを示している。さらに、LPS と TNF-α は NF-κB 依存的な様式で炎症性メディエーターの遺伝子発現を促進する。これらの結果として、慢性エタノール乱用での外傷後に起こる感染への感受性の増強が生じると考えられる。</p>		