

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	14-203	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 activation-induced hepatic very-low-density lipoprotein receptor overexpression in response to oxidative stress contributes to alcoholic liver disease in mice. 酸化ストレスに応答した Nrf2 活性化による超低密度リポタンパク質受容体の過剰発現がマウスでのアルコール性肝障害に関与している</p>		
執筆者		
Wang Z, Dou X, Li S, Zhang X, Sun X, Zhou Z, Song Z.		
掲載誌		
Hepatology. 2014 ;59(4):1381-92. doi: 10.1002/hep.26912.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝障害、脂肪肝、超低密度リポタンパク質受容体 (VLDLR)、Nrf2、酸化ストレス		24170703
要旨		
<p>目的:慢性アルコール摂取は高トリグリセリド血症を生じ、アルコール性肝障害と関連している。超低密度リポタンパク質受容体(VLDLR)は、平滑筋、心臓、脂肪組織で多く発現しているが、肝臓での発現は少ない。このことから、脂肪肝の進展における VLDLR の役割は良く分かっていず、また、高トリグリセリド血症が脂肪肝や肝障害にどのように関与しているか不明である。本研究はこの点について検討した。</p> <p>方法:C57BL/6 マウスと VLDLR 欠損ならびに Nrf2 欠損マウスを用いた。アルコール投与は液体飼料を使用した Lieber-De Caril 法で 5 週間行った。<i>in vitro</i> の実験系では初代マウス肝細胞と HepG2 細胞を使用した。脂肪蓄積、VLDLR 発現は免疫組織化学法、ウエスタンブロット法で測定し、mRNA は定量的 RT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果:マウスへの慢性アルコール曝露で、脂肪組織の VLDLR は減少したが、一方、肝では著しい増加がみられた。VLDLR を過剰発現させた HepG2 細胞では細胞内トリグリセリドの上昇が見られたが、VLDLR 欠損マウスでは、慢性エタノール曝露後の脂肪肝や肝障害が抑制された。酸化ストレスの負荷(H₂O₂、ロテノン、4-HNE)によって、肝細胞での VLDLR 遺伝子発現とタンパク質量は増加し、同時に nuclear factor(erythroid-derived 2)-like 2(Nrf2)の活性化が生じていた。RNA 干渉(siRNA)による Nrf2 遺伝子の阻害は、酸化ストレスによる VLDLR の増加を抑制した。脂肪細胞では酸化ストレスによる変化はなかった。抗酸化剤の N-アセチルシステインは慢性アルコール曝露後の脂肪肝と肝障害を軽減し、このことには Nrf2 活性化の抑制と VLDLR 増加の緩和が伴っていた。さらに、Nrf2 欠損マウスの肝臓では、慢性アルコール曝露による VLDLR 発現増加が抑制された。</p> <p>結論:慢性アルコール摂取は、脂肪組織と肝臓での VLDLR 発現に異なった影響を与える。肝臓では、酸化ストレスによる Nrf2 の活性化が慢性アルコール摂取後の VLDLR 発現の増強に関与していて細胞内でのトリグリセリドの蓄積をもたらす。従って、肝臓 VLDLR の発現はアルコール性肝障害の病理で重要な役割を果たしている。</p>		