

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	15-206	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>22-S-Hydroxycholesterol protects against ethanol-induced liver injury by blocking the auto/paracrine activation of MCP-1 mediated by LXRα.</p> <p>22-S-ヒドロキシコレステロールは LXRαが仲介する MCP-1 のオートクライン/パラクライン活性化を阻害することでエタノールによる肝障害を防御する</p>		
執筆者		
Na TY, Han YH, Ka NL, Park HS, Kang YP, Kwon SW, Lee BH, Lee MO.		
掲載誌		
J Pathol. 2015; 235(5):710-20. doi: 10.1002/path.4494.		
キーワード		PMID:
アルコール肝障害、LXR α 、MCP-1、HIF-1		25557254
要旨		
<p>目的:慢性エタノール消費は、肝臓脂肪蓄積や炎症を生じ、これらには肝臓での低酸素症が関連している。低酸素応答因子である単球走化性タンパク質-1 (MCP-1)は、組織傷害の部位へ単球とマクロファージを動員し活性化する主要な因子であり、一連の研究結果は、アルコール性肝障害 (ALD)の病理として MCP-1 の重要な役割を示唆している。実際、ALD 患者の血清と肝臓では、MCP-1 レベルが上昇している。また、近年、マウスでの MCP-1 の欠損が、炎症促進性サイトカインの産生を抑制し、ALD に対して防御的に働くことが示されている。しかし、エタノール消費が MCP-1 の発現を調節する機序は分かっていない。慢性エタノール摂取による肝臓低酸素症と低酸素誘導因子-1 (HIF-1)の活性化が生じることが報告され、HIF-1と肝臓X受容体 (LXRα)が MCP-1 の誘導に関係していることが示唆されている。LXRαは、SREBP-1c や脂肪酸合成酵素のような肝臓脂質生合成に関与する分子の遺伝子発現を調節している核受容体である。本研究は、エタノールによる肝障害でのこれらの関与について、LXRα拮抗剤 22-S-ヒドロキシコレステロール (22-S-HC)を用いて検討した。</p> <p>方法:C57BL/6 マウスを使用し、Lieber-DeCarli 液体飼料でエタノール (5%v/v)を 10 週間投与した。22-S-HC は 10 mg/kg/日を 2 週間投与した。In vitro の実験系では、マウスから肝細胞とクッパー細胞を単離して用いた。タンパク質レベルはウエスタンブロット法で、mRNAレベルはRT-PCR法で、転写活性はクロマチン免疫沈降法で測定した。</p> <p>結果:22-S-HC 投与は、エタノール投与による MCP-1 とその受容体 CCR2 の上昇を抑制し、肝障害を防御した。単離肝細胞の実験で、低酸素状態または LXRα刺激剤 GW3965 は MCP-1 の発現を誘導し、この上昇は 22-S-HC あるいは干渉 RNA (shLXRα)の導入で完全に阻止された。さらに、肝細胞での LXRαの過剰発現あるいは GW3965 処置は、低酸素応答性領域への HIF-1αの結合を増加による MCP-1 プロモーター活性を上昇させた。単離した肝細胞とクッパー細胞で、MCP-1 (組換え体)処置は LXRα発現と LXRα依存性の脂肪滴蓄積を増加した。</p> <p>結論:本研究の結果は、LXRαによる HIF-1αの上昇を介した MCP-1 の発現増加と MCP-1 による LXRα依存性の脂肪生合成が、アルコール性脂肪肝の病理における MCP-1 のオートクライン/パラクラインによる活性化で重要な役割を果たしていることを示している。LXRαの拮抗薬は ALD の発症と進展を阻止する新たな治療標的になるものと考えられる。</p>		