

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	15-264	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Alcohol stimulates macrophage activation through caspase-dependent hepatocyte derived release of CD40L containing extracellular vesicles. アルコールはカスパーゼに依存して肝細胞から遊離する CD40L 含有細胞外小胞を介してマクロファージの活性化を促進する		
執筆者		
Verma VK, Li H, Wang R, Hirsova P, Mushref M, Liu Y, Cao S, Contreras PC, Malhi H, Kamath PS, Gores GJ, Shah VH.		
掲載誌		
J Hepatol. 2016; 64(3):651-60. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.020.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝障害、細胞外小胞、CD40、カスパーゼ、マクロファージ		26632633
要旨		
<p>目的:アルコール性肝障害(ALD)で、アルコールに曝露された肝細胞はマクロファージ(MΦ)などの炎症細胞を活性化するが、その機序は不明である。最近、ストレスや障害を受けている細胞から、マイクロ粒子あるいはエクソソームなどのナノサイズの小胞が遊離することが示されている。それらは、細胞外小胞(EV)と呼ばれており、mRNA、miRNA、脂質、DNA、タンパク質などの細胞間の情報伝達に働くと考えられている分子種を含有している。本研究は、アルコール性肝障害におけるEVの遊離とMΦ活性化について検討した。</p> <p>方法:初代培養肝細胞、アルコール脱水素酵素あるいはチトクローム P450 2E1 を過剰発現させた HepG2 肝細胞(HepG2^{ADH}、HepG2^{Cyp2E1})を用いた。また、in vivo モデルとして C57/BL6 マウス、TNF 関連アポトーシス誘導リガンド受容体(TR^{-/-})欠損マウス、CD40(CD40^{-/-})欠損マウスを用いた。EVの遊離は、ナノ粒子軌跡解析[散乱光とブラン運動を利用して粒子を解析する]で測定した。MΦの活性化は、炎症性サイトカインとMΦ関連 mRNA の測定および免疫組織化学的解析で評価した。</p> <p>結果:HepG2^{Cyp2E1}のエタノール(100 mM、24 時間)の処置で、カスパーゼ 3 の活性化と共に EV 遊離が 3.3 倍に増加した。カスパーゼ阻害剤 IDN-7314 や RNA 干渉によるカスパーゼ活性化の阻止で、エタノールによる EV 遊離は抑制された。エタノールで遊離した EV を単離し、HepG2^{Cyp2E1}の MΦへの影響を検討した結果、EV は MΦの活性化と炎症性サイトカイン誘導を促進した。不偏推定マイクロアレイ解析は、EV には CD40 リガンド(CD40L)が含まれることを示し、CD40L の中和抗体の処置でエタノールによる MΦの活性化が抑制された。対照マウスへのカスパーゼや Rho キナーゼの阻害剤、あるいは CD40^{-/-}マウスや TR^{-/-}マウスで、アルコールによる肝障害と MΦの浸潤が阻止された。さらに、アルコール性肝障害患者の血清で、CD40L 含有 EV の上昇が確認された。</p> <p>結論:肝細胞は、アルコール曝露に応答して、カスパーゼに依存した様式で CD40L を含んだ EV を遊離する。遊離した EV は MΦの活性化を亢進し、ALD での炎症に関与している。本研究は、肝細胞障害と炎症の連関過程における肝細胞由来 EV の新たに重要な役割について示した。</p>		