

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-420	16-232	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Nuclear thioredoxin-1 overexpression attenuates alcohol-mediated Nrf2 signaling and lung fibrosis. 核チオレドキシン-1 の過剰発現はアルコールが仲介する Nrf2 情報伝達と肺線維症を抑制する		
執筆者		
Sueblinvong V, Mills ST, Neujahr DC, Go YM, Jones DP, Guidot DM.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2016; 40(9):1846-56. doi: 10.1111/acer.13148.		
キーワード		PMID:
アルコール、肺線維症、チオレドキシン-1、ブレオマイシン、TGFβ1、		27436123
要旨		
<p>目的:アルコールの曝露は、肺で酸化ストレスを生じ、これは部分的に、転写因子 Nrf2 ならびに Nrf2 の抗酸化剤応答配列(ARE)活性化能力の抑制に由来する。Nrf2 は、抗酸化に関連した多くの遺伝子が持つ ARE 配列に結合し、酸化ストレスに対する細胞応答を調節している。また、核内での Nrf2 の酸化還元状態は抗酸化ストレスタンパク質チオレドキン 1(Trx1)で調節されている。アルコールは Nrf2 の核内移行を増加するが、それとは逆説的に、Nrf2-ARE 情報伝達は抑制される。本研究は、アルコールによる Nrf2-ARE 情報伝達の抑制に Trx1 の発現変化が関与しているか検討した。</p> <p>方法:C57/BL6 マウスで、核局在配列を持ったヒト Trx1 遺伝子を過剰発現させたマウス(NLS-Tg)と対照マウス(WT)を使用した。マウスへの処置は、①飲料水としてエタノール(20%)を 8 週間投与、または、②肺障害の誘導のためブレオマイシンを気管内投与し、肺組織および肺線維芽細胞(PLF)を調製して実験に用いた。一部の実験では、両マウスから PLF を調製し、<i>in vitro</i> でエタノールを処置した。また、WT から調製した PLF に細胞質局在配列あるいは核局在配列を含んだ Trx1 を発現させて実験に使用した。肺の線維化はヒドロキシプロリン量から解析し、TGFβ1 の変化はウェスタンブロット法、フローサイトメトリー法で、Nrf2-ARE 活性はルシフェラーゼ法で測定した。</p> <p>結果:アルコールの <i>in vivo</i> あるいは <i>in vitro</i> の処置で、Trx1 の発現は低下し、ブレオマイシンおよびエタノール処置で肺線維化が進行した。<i>In vitro</i> のアルコール曝露は、WT の PLF で TGFβ1 発現を増加し、Nrf2-ARE 活性を低下させたが、一方、これらの変化は NLS-Tg の PLF では見られなかった。PLF 核での Trx1 の選択的発現はアルコール曝露による Nrf2-ARE 活性の低下を阻止した。</p> <p>結論:アルコールによる酸化還元ストレスで Nrf2 の核移行は促進されるが、同時に生じている核内での Trx1 の抑制が Nrf2-ARE 活性を障害している。核での Trx1 の過剰発現は Nrf2-ARE 活性を回復し、TGFβ1 発現増加とブレオマイシンでの急性肺障害のアルコールによる悪化を抑制する。これらのことは、核の Trx1 は、Nrf2 が ARE と結合して、ARE を活性化する能力を維持することで重要であることを示唆している。Nrf2 や Nrf2-ARE 情報伝達を促進する処置は、アルコール使用障害における肺障害や肺線維化の発症の阻止に効果的であると考えられる。</p>		