

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	17-204	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
NOX4 regulates CCR2 and CCL2 mRNA stability in alcoholic liver disease. NOX4 はアルコール性肝障害における CCR2 と CCL2 の mRNA の安定化を調節している		
執筆者		
Sasaki Y, Dehnad A, Fish S, Sato A, Jiang J, Tian J, Schröder K, Brandes R, Török NJ.		
掲載誌		
Sci Rep. 2017; 7:46144. doi: 10.1038/srep46144.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝障害、NOX4、CC ケモカイン受容体 2(CCR2)、CC モチーフケモカイン 2(CCL2)、肝星細胞		28383062
要旨		
<p>目的: アルコール性肝障害 (ALD) の病理機構は部分的にしか理解されていない。しかし、ALD の進展には著しい酸化障害と単核球細胞/マクロファージや好中球の動員が伴っており、炎症性細胞の動員が ALD の特徴となっている、しかし、これらを制御している情報や供給細胞は明確ではない。活性化された肝星細胞 (HSC) では、CC ケモカイン受容体 2 (CCR2) が発現していて、CCR2 は単核球細胞の動員情報に関与している。活性化された HSC は、NADPH 酸化酵素 4 (NOX4) の活性化に由来する過酸化水素の重要な供給源である。ALD での NOX 活性化の重要性が示されており、アルコール消費後、肝臓では CYP2E1 や NOX4 によって活性酸素種 (ROS) が産生され、一方、NOX 活性化の抑制で ALD が減弱する。本研究は、初期 ALD での NOX4 の役割について検討した。</p> <p>方法: ヒト肝組織での実験は、ALD 患者 (4 名) と対照者 (4 名) からの肝生検試料を用いた。動物実験では HSC NOX4 欠損 (NOX4^{HSCKO}) マウスを作成して用いた。マウスへのエタノールの投与は、Lieber-DeCarli 液体飼料で行った。肝星細胞はマウスから調整し、初代培養系で実験を行った。NOX4 の組織発現は免疫組織化学と免疫蛍光法で、ROS 産生はルシフェラーゼ法で、脂質過酸化はマロンジアルデヒド (MDA) 法で、タンパク質レベルはウエスタンブロット法で、mRNA は RT-PCR 法で、マクロファージの活性は細胞遊走アッセイで解析した。</p> <p>結果: ALD 患者肝臓で、NOX4 mRNA の発現は活性化された HSC で増加していた。対照マウスへのエタノール投与で ROS 産生と脂質過酸化が増加した。これらは、NOX4^{HSCKO} マウスへのエタノール投与では変化なかったが、炎症促進性サイトカイン (TNF-α、IL-6)、浸潤性単核球マーカー (Ly6C、CCL2)、マクロファージ活性化に関与する CCR2 の発現は低下していた。HSC のアセトアルデヒド処置で、NOX4 転写活性は上昇した。さらに、対照マウス HSC のアセトアルデヒド処置で CCR2 mRNA レベルが上昇したが、NOX4^{HSCKO} マウスでの上昇はみられなかった。また、NOX4 は CCR2 と CCL2 の mRNA の分解半減期を、mRNA 結合タンパク質 HuR の Ser221 リン酸化を介して増加した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、エタノール代謝物のアセトアルデヒドは、HSC の NOX4 転写活性を上昇し、その結果、HuR の細胞質移動と CCR2/CCL2 mRNA の安定化を増加し、炎症性細胞の動員と炎症性サイトカインの産生を亢進していることを示している。本研究は、初期 ALD でのマクロファージ動員調節における新たな機序を提示するものである。</p>		