

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	17-208	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p>Activation of NLRP3 inflammasome by cholesterol crystals in alcohol consumption induces atherosclerotic lesions.</p> <p>アルコール消費でのコレステロール結晶による NLRP3 インフラマソームの活性化はアテローム性動脈硬化病巣を生じる</p>		
執筆者		
Abdul-Muneer PM, Alikunju S, Mishra V, Schuetz H, Szlachetka AM, Burnham EL, Haorah J.		
掲載誌		
Brain Behav Immun. 2017; 62:291-305. doi: 10.1016/j.bbi.2017.02.014.		
キーワード		PMID:
アルコール、コレステロール結晶、NLRP3 インフラマソーム、脳動脈硬化症		28232172
要旨		
<p>目的:疫学研究で、アルコール依存症と脳卒中との強い相関関係が示されている。しかし、その原因となっている機序は不明である。慢性アルコール消費は、血漿脂肪酸やトリグリセリド、コレステロールを異常なレベルまで上昇させることが報告されており、これらは動脈硬化の潜在的な危険因子である。本研究は、慢性アルコール消費で誘導される酸化障害が炎症とコレステロール蓄積の2つの経路を相互連結し、このことを介してアルコールが脳動脈硬化症の仲介物として作用するという仮説について検証した。</p> <p>方法:雄性 Sprague-Dawley 系ラットとヒト内皮細胞 (hBEC) を使用した。ラットへのエタノール (EtOH) 投与は Lieber-DeCarli 液体飼料で行い、以下の実験を行った: 1) 対照、2) 高脂肪食 (HD)、3) EtOH、4) EtOH+HD、5) EtOH+HD+アセチル-L-カルニチン (ALS) [脳血管酸化的障害阻止剤]+アトルバスタチン (AVS) [コレステロール合成阻害剤]、6) ALS+AVS。hBEC は NLRP3 を siRNA で欠損させ、炎症関連タンパク質の発現を解析した。タンパク質コレステロールの蓄積はオイルレッド染色で、結晶コレステロール (CCs) はヘマトキシリン・エオジン染色で、組織での炎症および浸潤は免疫組織化学的に解析した。タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果:慢性 EtOH 処置で、HD の有無に関わらず、脳動脈/毛細血管の障害部位で免疫細胞の浸潤とコレステロールの蓄積がみられ、アテローム性動脈硬化が生じた。慢性 EtOH 投与をしたラットでは、脳動脈でのコレステロールの結晶化と NLRP3 インフラマソームの活性化 (NLRP3 レベルの上昇)、および脳動脈硬化症が認められた。さらに、動脈硬化巣周辺の神経障害がみられ、このことは、血管炎症が神経変性の最初の原因となっていることを示している。また、EtOH 投与で生じた変化は、ALS と AVS の同時投与で抑制された。さらに、NLRP3 欠損 hBEC では、エタノールあるいはコレステロール処置で生じたカスパーゼ-1 と IL-1β の増加が抑制された。</p> <p>結論:本研究の結果は、慢性アルコール使用で脳血管の酸化障害が誘導され、酸化障害部位で生じるコレステロールの蓄積と結晶化が、NLRP3/カスパーゼ-1 の活性化と脳動脈硬化症の初期発生の引き金になっていることを示している。また、ALS と AVS を組み合わせた治療は、コレステロールの蓄積と結晶化、NLRP3 活性化を阻止することで有効である。</p>		