

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	17-209	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Reversal of murine alcoholic steatohepatitis by pepducin-based functional blockade of interleukin-8 receptors. インターロイキン-8 受容体のペプデュシンに基づく機能的遮断によるマウスのアルコール性脂肪性肝炎の回復		
執筆者		
Wieser V, Adolph TE, Enrich B, Kuliopulos A, Kaser A, Tilg H, Kaneider NC.		
掲載誌		
Gut. 2017; 66(5):930-938. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310344.		
キーワード		PMID:
アルコール性脂肪性肝炎、ペプデュシン、インターロイキン-8 (IL-8)、CXCR1/2		26858343
要旨		
<p>目的:アルコール性脂肪性肝炎(AS)は、短期死亡率が40%にまでなる生命を脅かす疾患である。その特徴は、肝好中球の浸潤と血液好中球増加で、エタノールによる腸管バリアの破壊と、その結果としての菌血症から生じる。エタノールは、活性酸素種とアセトアルデヒドの産生を介して、炎症性ケモカインとサイトカインを誘導すると考えられている。ケモカインの発現には、好中球の動員が関与し、実際、AS 患者では好中球が異常に増加している。AS の増悪には血液好中球の増加が関与し、Gタンパク質共役受容体の1つであるCXCR1/CXCR2ケモカイン受容体のリガンドであるインターロイキン(IL)-8(CXCL8)mRNA 発現が上昇している。本研究は、ヒトAS動物モデルで、ASの進展におけるCXCR1/CXCR2情報伝達と好中球の役割について検討した。</p> <p>方法:C57BL/6マウスを用い、エタノールは高脂肪食と共にLieber-DeCarli液体飼料で33日間投与した(EtOH-HD)。一部の実験では、Hep3b細胞とHepG2細胞を使用した。血清CXCL8はELISA法で、肝トリグリセリドは吸光光度計法で、カスパーゼ-1は免疫ブロット法で測定した。好中球の活性化はミエロペルオキシダーゼ活性で、走化性はマイクロチャンバーと顕微鏡で解析した。mRNAはRT-PCR法で測定した。</p> <p>結果:マウスへのEtOH-HDの投与で、アルコール性肝疾患が生じた。EtOH-HD投与開始時ならびに投与後のCXCR1/CXCR2遮断薬ペプデュシンの投与で、マウスの肝脂質蓄積やASの発生と死亡が阻止された。さらに、ASマウスでみられた炎症促進性サイトカイン(<i>Tnf</i>, <i>Il1β</i>)mRNA、カスパーゼ-1、CXCR1の上昇は、ペプデュシンの投与で抑制された。また、Hep3b細胞とHepG2細胞へのエタノール(1.5 mM)処置で、CXCL8とCXCL1の遊離の増加、好中球の蓄積と走化性の上昇が生じたが、ペプデュシンはこれらの変化を抑制した。</p> <p>結論:本研究の結果は、ASはアルコールによるIL-8の増加とCXCR1/CXCR2に依存した好中球の活性化によって進行することを示している。ペプデュシンによるCXCR1/CXCR2情報の遮断は、急性炎症や脂肪症の発生に対して有益であるのみならず、脂肪性肝炎の進展で発生する肝細胞癌の危険性も低下させるであろう。</p>		