

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-900	17-221	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Mitochondrial ROS induced by chronic ethanol exposure promote hyper-activation of the NLRP3 inflammasome. 慢性エタノール曝露で誘導されるミトコンドリア ROS は NLRP3 インフラマソームの過活性化を促進する		
執筆者		
Hoyt LR, Randall MJ, Ather JL, DePuccio DP, Landry CC, Qian X, Janssen-Heininger YM, van der Vliet A, Dixon AE, Amiel E, Poynter ME.		
掲載誌		
Redox Biol. 2017 Aug;12:883-896. doi: 10.1016/j.redox.2017.04.020.		
キーワード		PMID:
エタノール、炎症、インフラマソーム、マクロファージ、IL-1 β		28463821
要旨		
<p>目的: アルコール使用障害に関連する併存病に様々な炎症性疾患がある。過剰、あるいは急性のアルコール消費は一過性の免疫抑制を生じるが、長期慢性アルコール摂取は、慢性炎症の発生を促進し、TNFαや IL-1βのような炎症促進サイトカインの産生を亢進する。また、慢性エタノール曝露(CEB)は、細胞質やミトコンドリアで活性酸素種(ROS)の産生増強や、誘導性一酸化窒素合成酵素(iNOS)発現促進、NO産生の増加を生じる。しかし、これらの要因が慢性エタノール摂取に伴うインフラマソームの活性化に、どのように関与しているのか分かっていない。本研究は、マクロファージの CEB でインフラマソームの活性化が増幅され、このことがアルコール依存症や異常な NLRP3 インフラマソームの活性化に関連した疾患に関与するという仮説について検証した。</p> <p>方法: マウス J774 マクロファージ細胞とヒト末梢血単核球細胞(hPBMC)を使用した。エタノールは <i>in vitro</i> で濃度 947 mg/dL で 2 週間処置した。タンパク質はウェスタンブロット法で、mRNA は RT-PCR 法で測定した。ミトコンドリアの ROS は MitoSOX Red を用いて、細胞 ROS は DCF-DA 法で測定した。</p> <p>結果: J774 細胞あるいは hPBMC で、NLRP3 刺激薬(ATP、ニグリン)処置後の IL-1β分泌は CEB で亢進したが、AIM2(パターン認識受容体)や NLRP1b インフラマソーム処置では変化なかった。また、CEB した J774 細胞で、NLRP3 の活性化は、ミトコンドリア膜脱分極、酸素消費頻度、および ROS 産生の増加とともに、iNOS 発現と NO 産生増加を介して増強され、この効果は iNOS 阻害剤 SEITU や NO 捕捉剤カルボキシ-PTIO、あるいはミトコンドリア ROS 捕捉剤 MitoQ で阻害された。CEB は J774 細胞の K⁺流出や Zn²⁺恒常性に影響しなかったが、細胞内 NAD⁺濃度を低下させた。J774 細胞のアセトアルデヒドの処置は、CEB と類似の効果を生じ、アルコール脱水素酵素の阻害でエタノールによる IL-1βに過剰分泌は阻止された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、慢性エタノールが誘導する IL-1β分泌の亢進には、iNOS とミトコンドリア ROS 産生の増加による NLRP3 インフラマソームの活性化が重要であることを示している。アセトアルデヒドは NLRP3 インフラマソームの過剰活性化の仲介因子として働くと考えられる。</p>		