

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-420	17-227	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Plasminogen activator inhibitor-1 is critical in alcohol-enhanced acute lung injury in mice. マウスでプラスミノゲン活性化因子阻害因子-1 はアルコールによる急性肺障害の増悪で重要である		
執筆者		
Poole LG, Massey VL, Siow DL, Torres-González E, Warner NL, Luyendyk JP, Ritzenthaler JD, Roman J, Arteel GE.		
掲載誌		
Am J Respir Cell Mol Biol. 2017; 57(3):315-323. doi: 10.1165/rcmb.2016-0184OC.		
キーワード		PMID:
アルコール、急性肺障害、炎症、セルピン 1、プラスミノゲン活性化因子阻害因子-1 (PAI-1)		28445073
要旨		
<p>目的:慢性アルコール曝露(CEB)は、最も重篤な急性肺障害(ALI)である急性呼吸窮迫症候群の臨床で重要な危険因子である。慢性アルコール消費は、肺障害自体に直接関連していないが、他の原因による肺の損傷に対して感受性を亢進すると考えられている。しかし、アルコールが ALI に対する感受性を亢進させる機序は明白ではない。マウスでプラスミノゲン活性化因子阻害因子-1 (PAI-1)は、線維素溶解系の重要な調節因子であり、実験的 ALI で重要な働きをしていることが示されている。本研究は、リポポリサッカライド(LPS)誘発性 ALI のアルコールによる増悪における PAI-1 の役割について検討した。</p> <p>方法:C57BL/6J マウスと PAI 欠損(PAI^{-/-})マウス、インテグリンβ3 欠損(β3^{-/-})マウスを使用した。マウスのエタノール投与は、Lieber-DeCarli 液体飼料法で 6 週間行い、その後、LPS を投与して肺を採取した。肺組織は組織化学的あるいは蛍光組織化学的に解析した。mRNA は qRT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果:対照マウスへの LPS 投与は、血液トロンビン-抗トロンビンレベルの上昇と肺フィブリン沈着を生じ、血液凝固カスケードの活性化を引き起こした。エタノール曝露マウスへの LPS 投与で、肺炎炎症性浮腫障害の進展と共に、LPS による PAI-1 発現の増加と肺フィブリン沈着が増強された。PAI^{-/-}マウスでは、上流の凝固系に影響すること無しに、肺フィブリン沈着は減少し、炎症と障害は低下した。また、エタノール+LPS 処置でみられた肺血小板の蓄積は、PAI^{-/-}マウスで消失していた。さらに、フィブリーノゲンの主要な血小板受容体であるインテグリンβ3 を欠損したマウスでは、エタノールと LPS 投与後の初期炎症変化が著しく抑制された。</p> <p>結論:本研究の結果は、アルコールによる LPS 誘発性肺障害の増強機序には、PAI-1 による肺フィブリンの蓄積が必要とされることを示し、アルコールはフィブリーノゲン-血小板会合を亢進して炎症性 ALI に関与するという新たな機序を示唆している。</p>		