

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-750	13-238	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Ethanol inhibits activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes in human macrophages-a novel anti-inflammatory action of alcohol. エタノールはヒトマクロファージの NLRP3 および AIM2 インフラマソームの活性化を阻害する—アルコールの新たな抗炎症作用		
執筆者		
Nurmi K, Virkanen J, Rajamaki K, Niemi K, Kovanen PT, Eklund KK.		
掲載誌		
PLoS One. 2013; 8(11):e78537. doi: 10.1371/journal.pone.0078537.		
キーワード		PMID:
エタノール、冠状動脈心疾患、防御効果、NLRP3 インフラマソーム		24244322
要旨		
<p>目的:冠状動脈アテローム性硬化症の病理としては、局所マクロファージによる炎症と、特に炎症促進性サイトカインであるインターロイキン-1β (IL-1β) の分泌が重要な因子として知られている。中等度のアルコール摂取は冠状動脈疾患死亡率を低下させる。IL-1β の産生には、IL-1β 前駆体の産生を誘導するパターン認識受容体 Toll-様受容体 4 (TLR-4) の活性化と、IL-1β 前駆体から成熟体へのカスパーゼ-1 (Casp-1) による分解が必要とされる。Casp-1 の活性化には NLRP3 インフラマソームを含むいくつかのインフラマソーム (IFS) が関与し、NLRP3 受容体は ATP やコレステロールなどで活性化される。活性化された NLRP3 受容体は、アダプタータンパク質の ASC を介して Casp-1 を活性化する。IFS は細胞質内タンパク質複合体で、自己炎症性疾患における炎症反応を調節しており、それらの多くの場合で NLRP3 IFS の過剰な活性化がみられる。本研究では、IL-1β 分泌に関与している細胞内過程に及ぼすエタノールの影響について検討した。</p> <p>方法:培養ヒトマクロファージとヒト単球性白血病 (THP-1) 細胞を用いた。IFS は TLR-4 刺激物質 LPS で予備刺激し、エタノール (43~343 mM) 曝露した。その後、NLRP3 IFS を結晶コレステロールあるいは ATP で、また、AIM2 IFS を二本鎖 DNA で活性化した。IL-1β の分泌量は ELISA 法で、IL-1β と Casp-1 の分子種はウエスタンブロット法で、各分子の mRNA レベルは RT-PCR 法で解析した。</p> <p>結果:エタノールは、NLRP3 IFS の活性化による成熟 IL-1β の産生を用量-依存的に低下させた。エタノールは LPS 刺激マクロファージの NLRP3 や IL-1β の mRNA 発現に影響しなかった。さらに、エタノールによる IL-1β 分泌の減少は、Casp-1 活性化の低下と相関し、エタノールが IL-1β 前駆体の合成ではなく成熟に関係する IFS の活性化を阻害していることが示された。また、エタノールは AIM2 IFS の活性化による IL-1β の分泌も抑制した。リソソームは NLRP3 IFS の活性化物質である カテプシン B を遊離する。エタノールはリソソームの機能を障害し、カテプシン B の遊離を低下した。また、Casp-1 のアダプタータンパク質である ASC の機能を抑制した。</p> <p>結論:エタノールは、NLRP3 インフラソームと AIM2 インフラソームの活性化を抑制することで IL-1β の分泌を阻害する。エタノールによるマクロファージ NLRP3 インフラソーム活性化の阻害は、冠状動脈心疾患に対する中等度アルコール摂取による防御効果の基礎を成す生物学的機序であると考えられる。</p>		