

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	16-204	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Lipocalin 2 drives neutrophilic inflammation in alcoholic liver disease. リポカリン 2 はアルコール性肝疾患での好中球性による炎症を誘導する		
<b>執筆者</b>		
Wieser V, Tymoszuk P, Adolph TE, Grander C, Grabherr F, Enrich B, Pfister A, Lichtmanegger L, Gerner R, Drach M, Moser P, Zoller H, Weiss G, Moschen AR, Theurl I, Tilg H.		
<b>掲載誌</b>		
J Hepatol. 2016; 64(4):872-80. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.037.		
<b>キーワード</b>		PMID:
アルコール性肝疾患、肝炎、好中球、リポカリン 2、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)		26682726
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b>アルコール性肝疾患(ALD)には、脂肪肝から肝線維症、肝硬変までの様々な疾病が含まれる。アルコールによる肝細胞障害とクッパー細胞(KC)の活性化はサイトカインストームを生じ、肝細胞の炎症を持続する好中球のような白血球の動員を導く。KCの活性化によってTNF<math>\alpha</math>やIL-1<math>\beta</math>のような炎症促進性サイトカインが産生され、TNF<math>\alpha</math>やIL-1<math>\beta</math>に応答して好中球の浸潤が生じ、肝臓の炎症が促進される。リポカリン 2(LCN2)は、好中球のシデロホア[鉄輸送担体]結合ペプチドとして同定され、いくつかの肝障害モデルで組織防御効果を有することが示されている。本研究では、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)の病理におけるLCN2の役割について検討した。</p> <p><b>方法:</b>患者を対象にした研究では、ASH患者、ASHのないアルコール性肝硬変患者、非アルコール性脂肪肝患者(NAFD)でのLCN2発現を比較した。アルコール性肝障害におけるLCN2機能の詳細な検討は、<i>Lcn2</i> 欠損(<i>Lcn2</i><sup>-/-</sup>)マウスで行った。マウスへのエタノール投与は、Lieber-DeCarli 液体飼料(5%エタノール)で行った。好中球の遊走は、adoptive transfer 試験で解析した。また、急性エタノール性肝障害モデルマウスで、抗体によるLCN2の中和効果について検討した。</p> <p><b>結果:</b>ASH患者では、アルコール性肝硬変患者やNAFLD患者と比較して、肝臓好中球のLCN2量が上昇していた。同様に、エタノール投与対照(WT)マウスではLCN2発現が増加し、この増加は好中球で生じていた。<i>Lcn2</i><sup>-/-</sup>マウスでは、WTと比較して、好中球浸潤、肝障害、肝脂肪蓄積が減少し、ALDの防御が認められた。<i>LCN2</i> 欠損およびWTの好中球で行ったadoptive transfer試験の結果は、LCN2の存在が慢性エタノール曝露における肝臓への好中球の浸潤と持続に必要なことを示している。さらに、抗体によるLCN2の中和によって、急性アルコール投与後の肝障害と好中球による炎症が防御された。</p> <p><b>結論:</b>本研究の結果は、ヒトとマウスのALDは好中球に局在するLCN2によって生じることを示している。LCN2はエタノールで生じる好中球性炎症を誘導し、ALDの進展を促進する。免疫と感染においてLCN2は重要な役割を果たしているが、LCN2の薬理的中和はALDの治療で有望であると考えられる。</p>		