

研究・調査報告書

| 分類番号 | 報告書番号 | 担当 |
|---|--------|--------------|
| B-540 | 16-238 | 高崎健康福祉大学 |
| 題名(原題/訳) | | |
| Sexual dimorphism in alcohol induced adipose inflammation relates to liver injury. アルコールによる脂肪組織の炎症における性的二型性は肝障害に関連している | | |
| 執筆者 | | |
| Fulham MA, Mandrekar P. | | |
| 掲載誌 | | |
| PLoS One. 2016; 11(10):e0164225. doi: 10.1371/journal.pone.0164225. eCollection 2016. | | |
| キーワード | | PMID: |
| アルコール、アルコール性肝疾患、性差、性的二型性、脂肪組織、炎症 | | 27711160 |
| 要旨 | | |
| <p>目的:アルコール性肝疾患(ALD)は、慢性的な過剰飲酒によって生じ、その進展には代謝の変化や免疫細胞の活性化が関係している。女性はアルコールによる肝障害発症の危険性が男性より高く、この性差はアルコール性肝障害の動物モデルでも確認されている。ALD では、脂肪組織の変化が重要であり、慢性アルコール摂取は脂肪組織での炎症を生じ、肝臓障害に影響を与える。女性の方が体脂肪量が多く、アルコールの体内分布で性差があることが知られているが、アルコールによる脂肪組織の炎症が性差に依存した様式で生じているかどうかは分かっていない。本研究は、この点について、慢性過剰アルコール(CBA)消費モデルマウスを用いて検討した。</p> <p>方法:雄性および雌性 C57BL/6J マウス(10 週齢)を用いた。マウスへの慢性過剰アルコール処置は、Lieber-DeCarli 液体飼料(5%エタノール(v/v))を 10 日間摂取させ、11 日目にエタノール 5 g/kg 体重を経口投与して行った。処置後、肝臓と性腺周囲脂肪を採取し、肝臓トリグリセリドを L-Type TG M kit で、脂肪組織炎症性サイトカイン mRNA を定量 PCR で測定した。肝臓と脂肪組織の障害については、組織染色で解析した。また、自然免疫応答に対する過量アルコール処置の影響における性差について、無処置のマウスから調製した骨髄由来マクロファージを用い <i>in vitro</i>(エタノール 25 mM、5 日間処置)で検討した。</p> <p>結果:CBA 投与で、雌性マウスのアルコール消費量は、雄性マウスと比べて少なく、血中アルコール濃度でも雄性マウスの方が高かった。しかし、肝トリグリセリド蓄積や組織像の解析結果から、肝障害の程度は雌性マウスの方が著しかった。また、CBA 投与は、雌性マウスの脂肪組織で TNFα、IL-6、CCL2 の発現を増加させて炎症を生じ、マクロファージの活性化マーカーの CD68 や炎症促進活性化マーカーである CD11b、CD11c を上昇させた。一方、雄性マウスの CBA 投与では脂肪組織での IL-6 の誘導のみが観察された。また、CBA 投与は雌性マウスの脂肪組織で、TLR2、3、4、9 の発現を増加したが、雄性マウスでは変化なかった。<i>In vitro</i> で検討したマクロファージの免疫応答では、LPS 刺激に対するアルコールの影響での性差は見られなかった。しかし、CBA 投与で、雄性マウスの血液エンドトキシンレベルの変化はなかったが、雌性マウスではエンドトキシンレベルが上昇し、脂肪組織の炎症発生に関与していると考えられた。</p> <p>結論:本研究は、アルコールによって脂肪組織で炎症が生じる際、性的二型性があることと、雌性マウスは雄性マウスより炎症の程度が重篤であることを初めて示した。このことは、特に、脂肪組織を標的として ALD の治療を検討する研究の解釈で重要になると考えられる。</p> | | |