

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	16-239	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Inhibition of spleen tyrosine kinase activation ameliorates inflammation, cell death, and steatosis in alcoholic liver disease. 脾臓チロシンキナーゼ (Syk) 活性の阻害はアルコール性肝障害の炎症、細胞死、脂肪症を抑制する		
執筆者		
Bukong TN, Iracheta-Vellve A, Saha B, Ambade A, Satishchandran A, Gyongyosi B, Lowe P, Catalano D, Kodys K, Szabo G.		
掲載誌		
Hepatology. 2016; 64(4):1057-71. doi: 10.1002/hep.28680.		
キーワード		PMID:
アルコール、アルコール性肝障害、脾臓チロシンキナーゼ (Syk)、免疫		27302565
要 旨		
<p>目的: アルコール性肝障害 (ALD) は、その治療法が限定されていることから、主要な死亡原因になっている。アルコールは、肝細胞や免疫細胞の様々な情報伝達経路に影響を与えることから、治療標的として、多様な情報伝達過程を制御している主要制御因子を同定することは効果的である。脾臓チロシンキナーゼ (Syk) は、Src 系に属する 72 kDa の非受容体型チロシンキナーゼである。Syk は炎症性シグナルの下流への伝達で機能しており、自然免疫および適応免疫系の炎症経路に関与している。Syk は多くの細胞で発現しており、さらに、ALD に関連した情報伝達経路で調節的役割を果たしていることから、本研究は、Syk が ALD の病理の主要制御因子として関与しているかどうか検討した。</p> <p>方法: ALD/アルコール性肝炎患者と対照者から肝臓と末梢血試料を採取し、Syk 活性を検討した。動物モデル実験には C57BL/6 マウスを用いた。慢性アルコール投与モデル (CAF) マウスは、Lieber-DeCarli 液体飼料 (5% (v/v) エタノール) で 5 週間飼育して作成した。いくつかの実験では、エタノール 5 g/kg を経口投与した。アルコール性脂肪性肝炎 (ASH) モデルマウス [NIAAA モデル] は、Lieber-DeCarli 液体飼料で 10 日間飼育した後、エタノール 5 g/kg を経口投与して作成した。肝障害は、血清 ALT の測定と肝臓病理組織学的解析で検討した。Syk とその活性化を示すリン酸化体はウエスタンブロット法で測定した。単核細胞の同定はフローサイトメトリー法で行った。炎症性サイトカインの発現は、RT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果: CAF および ASH モデルマウスで、アルコールは、肝細胞と肝単核細胞で Syk を活性化した。さらに、Syk 活性の上昇は、ALD/アルコール性肝炎患者の肝臓および末梢血単核細胞でも認められた。マウス <i>in vivo</i> での Syk 活性の阻害 (R406) で、アルコールによる肝臓への好中球浸潤、肝免疫細胞やインフラマソーム、ならびに ERK1/2 仲介性 NF-κB の活性化は抑制された。さらに、Syk 活性の阻害は、アルコールによる脂肪肝とインターフェロン転写因子 3 によるアポトーシスを低下させた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、ALD の様々な段階での免疫細胞による肝炎症、肝細胞死、脂肪症を制御している Syk リン酸化の多様で新たな機能的役割を示した。Syk は ASH 治療の効果的な治療標的になると考えられる。</p>		