

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	16-247	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase-1 protects chronic alcoholic liver injury. ポリ(ADP リボース)ポリメラーゼ-1 の阻害は慢性アルコール性肝障害を防御する		
執筆者		
Zhang Y, Wang C, Tian Y, Zhang F, Xu W, Li X, Shu Z, Wang Y, Huang K, Huang D.		
掲載誌		
Am J Pathol. 2016; 186(12):3117-3130. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.08.016.		
キーワード		PMID:
アルコール、ポリ(ADP リボース)ポリメラーゼ-1、アルコール性肝障害、クッパー細胞、炎症		27746183
要旨		
<p>目的: 消化管由来のエンドトキシンによるクッパー細胞(KC)の活性化は、アルコール性肝障害(ALD)の病理で重要な役割を果たしている。常在性 KC の活性化の抑制で、慢性エタノールによる脂肪肝や肝障害が軽減する。慢性炎症性疾患への関与が示唆されているものに、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)-1がある。PARP1は、核で構成的に発現している酵素で、活性酸素種に起因したDNA鎖の損傷に伴い活性化され、細胞障害や炎症性促進性仲介因子の産生を導く。一方、PARP1がALDの初期に果たしている役割やその機序は不明である。本研究は、この点について検討した。</p> <p>方法: PARP1欠損(PKO)マウスと対照SV129マウスを用いた。エタノールはマウスへLieber-DeCarli液体飼料(1.91-5.74%)で4週間与えた。<i>In vitro</i>細胞モデル実験では、LPSあるいはエタノールを処置(24時間)したRaw264.7マクロファージから訓化培養液(CM)を調製し、AML-12肝細胞に適応(24時間)して、アポトーシスや脂肪蓄積を解析した。タンパク質レベルはウェスタンブロット法で、アポトーシスはTUNEL法で、ミエロペルオキシダーゼ(MPO)[好中球マーカー]活性は比色法で、mRNAはRT-PCR法で測定した。肝細胞でのタンパク質の変動は免疫組織化学的に解析した。NF-κBとDNAの相互作用は、電気泳動移動シフト法で解析した。</p> <p>結果: エタノールを投与したマウスでは脂肪肝と肝細胞アポトーシスが見られ、同時に、肝PARP活性は上昇(ポリADP-リボシル化タンパク質の増加)し、KC活性化と好中球の浸潤が亢進した。しかし、エタノールによるこれらの変化は、PARP阻害剤PJ34の処置、あるいはPKOマウスでは阻止された。また、PKOマウスでは、脂肪生成関連遺伝子(<i>Acc1</i>, <i>Fasn</i>)の発現が低下し、脂肪分解関連遺伝子(<i>Ppara</i>, <i>Cpt1</i>)の発現が上昇していた。さらに、<i>in vitro</i>の実験で、LPSによるマクロファージの活性化はPJ34処置で抑制された。また、LPS処置CMで培養したAML-12細胞では、エタノールによるアポトーシスや脂肪蓄積が増強されたが、PJ34とLPS処置CMでの培養で、AML-12細胞でのエタノールによる変化は抑制された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、PARP1の阻害は、エタノールによる肝障害を防御することを示唆している。ALD初期でのKCの活性化を抑制することで、エタノールで生じる肝細胞脂肪症、アポトーシス、炎症、好中球浸潤を減少することができ、PARP1はALD治療の新たな標的になると考えられる。</p>		