

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-400	22-209	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Alcohol-induced glycolytic shift in alveolar macrophages is mediated by hypoxia-inducible factor-1 alpha. アルコールによる肺胞マクロファージの解糖系代謝シフトは低酸素誘導因子-1αで仲介されている		
執筆者		
Morris NL, Michael DN, Crotty KM, Chang SS, Yeligar SM.		
掲載誌		
Front Immunol. 2022; 13:865492. doi: 10.3389/fimmu.2022.865492.		
キーワード		PMID:
エタノール、HIF-1α、肺胞マクロファージ、エネルギー代謝、解糖系		35634337
要旨		
<p>目的: 過剰なアルコール使用は、肺胞マクロファージ(AM)の食能の障害によって、呼吸器感染症発症の危険性を上昇する。先に我々は、慢性エタノール(EtOH)曝露がAMのミトコンドリアの混乱を生じ、酸化的リン酸化を低下することを示した。酸化的リン酸化がAMの食能エネルギー需要を満たすために必要であることから、EtOHによる酸化的リン酸化の低下がAM食能の障害に関与していると考えられる。PPARγ 作動薬のピオグリタゾン(PIO)の処置がEtOHによる酸化的リン酸化の減少やAM食能機能の低下を改善することや、低酸素誘導因子-1(HIF-1α)が細胞を酸化的リン酸化から解糖系代謝へ転換することが示されている。しかし、慢性EtOHによるAMの混乱におけるHIF-1αの役割は検討されていない。これらのことから、本研究は、AMは慢性EtOH曝露にตอบสนองして、酸化的リン酸化から解糖系型へ代謝シフトを行い、HIF-1αがこの代謝転換の重要な仲介因子である可能性について検証した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスとMH-S細胞(マウスAM細胞株)を使用した。マウスのEtOH処置は5%飲料水として12週間投与した。処置後、気管から気管支肺胞洗浄液を採取し、マウスAM(mAM)を調製した。細胞エネルギー型試験と解糖ストレス試験[細胞内への糖取り込みによる解糖能の評価]は細胞外フラックスアナライザーを使用して行った。細胞タンパク質は免疫組織化学法で、食能はpHrodo <i>S. aureus</i> BioParticles conjugate を使用して解析した。mRNAはqRT-PCR法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: EtOH曝露マウスのmAM(EtOH-mAM)は、細胞エネルギー型試験と解糖ストレス試験で、解糖エネルギー代謝型へのシフトを示した。また、EtOH-mAMで、HIF-1αやグルコース輸送体(Glut1、Glut4)、解糖系経路成分(Pfkfb3、PKM2)の発現が増加した。MH-S細胞の塩化コバルト<i>in vitro</i>処置によるHIF-1αの薬理的安定化で、EtOHによるAMの混乱(解糖の上昇と食能の低下)が模倣された。RNA干渉(siRNA)によるMH-S細胞HIF-1αの欠損で、EtOHによる解糖系シフトは阻止された。さらに、PIO処置はEtOH曝露後のHIF-1αの増加を抑制し、解糖系シフトを回復した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、慢性EtOH曝露による解糖系シフトで、AMは食能に必要なエネルギー要求を満たすことが出来ず、食能が低下していることを示唆している。HIF-1αは、過剰なアルコール使用による代謝系の混乱(エネルギー代謝の解糖系シフト)を仲介する重要な仲介因子である。</p>		