

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-213	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p>Glial cell line-derived neurotrophic factor contributes to alcoholic-induced liver injury by regulating the NF-κB pathway.</p> <p>グリア細胞株由来神経栄養因子(GDNF)はNF-κB 経路の調節によってアルコール性肝障害に関与する</p>		
執筆者		
Liu X, Yang G, Sun T, Tao L, Shen D, Zhang W, Zhang J, Xue D, Chen B, Wu L, Liu C, Ma W.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2022; 46(5):724-735. doi: 10.1111/acer.14815.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝障害、GDNF、NF- κ B、炎症性サイトカイン		35338490
要旨		
<p>目的:アルコール性肝障害(ALD)は高い罹患率と死亡率をもたらすが、その病理は十分に理解されていない。グリア細胞株由来神経栄養因子(GDNF)は TGF-βファミリーに属し、いくつかの疾患で GDNF が重要な役割を果たしていることが示唆されているが、ALD での役割に関する報告はない。本研究は、ALD 患者およびマウスや細胞モデルを使用して、ALD での GDNF の機能と肝細胞障害での機序について検討した。</p> <p>方法:ALD 患者 25 名(AH)と対照健常者 25 名(HC)の血清標本を使用して、GDNF レベルを測定した。雄性 C57BL/6 マウスは Lieber-DeCarli エタノール(4%)液体飼料を 4 週間投与し、33 日目に 31.5%エタノールを強制経口投与[NIAAA モデル]して ALD モデルを作成した。<i>In vitro</i> の実験にはマウスから調製した初代肝細胞(PHC)と初代肝星細胞(PHSC)、ヒト肝臓がん由来 HuH-7 細胞、ヒト肝星細胞由来 LX2 細胞を使用した。血清 GDNF、ALT、TG と肝 TG レベルはアッセイキットを使用して測定した。組織タンパク質は免疫組織化学法で、mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で解析した。</p> <p>結果:AH は HC と比べて血清 GDNF レベルが高かった。ALD モデルマウスは肝障害を発生(血清 ALT と TG および肝 TG の上昇、肝脂肪蓄積、肝炎症像)し、肝 GDNF の mRNA とタンパク質発現の上昇が見られた。ALD モデルマウスから調製した PHSC でも GDNF mRNA 発現が増加した。また、LX2 細胞のエタノール(25-100 mM、24 時間)処置で GDNF 発現が誘導された。PHC と HuH-7 細胞の GDNF(10 ng/mL)処置で、炎症性サイトカイン(TNF-α、IL-1β、MCP-1)が増加し、さらに、p-AKT と p-NF-κB の増加が見られた。PHC での GDNF による NF-κB 活性の上昇は、NF-κB 阻害薬 BAY 11-7082 処置で低下し、肝障害と炎症も抑制された。</p> <p>結論:本研究の結果は、ALD 患者血清では GDNF 濃度が上昇し、GDNF は肝障害と炎症性サイトカイン発現を仲介する NF-κB の活性化を介してアルコール性肝障害や炎症を促進することを示している。GDNF は ALD の肝障害の阻止や改善のための有効な治療標的であると考えられる。</p>		