

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-228	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Mice lacking $\alpha 4$ nicotinic acetylcholine receptors are protected against alcohol-associated liver injury. $\alpha 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体欠損マウスはアルコール関連肝障害から防御される		
執筆者		
Watson WH, Ritzenthaler JD, Torres-Gonzalez E, Arteel GE, Roman J.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2022; 46(8):1371-1383. doi: 10.1111/acer.14893.		
キーワード		PMID:
アルコール、脂肪肝、ニコチン受容体、Sirt1、脂肪症		35723023
要旨		
<p>目的: 慢性的に過剰なアルコール消費は、肝脂肪症や線維症、肝硬変発症の主要な危険因子であるが、アルコールが肝障害を生じる機序は完全には解明されていない。我々は、マウス肺細胞で $\alpha 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 4$ nAChR) がアルコールのセンサーとして作用することを報告した。$\alpha 4$ nAChR 遺伝子の <i>Chrna4</i> は肝細胞で豊富に発現しているが、肝臓での $\alpha 4$ nAChR の機能は良く分かっていない。このことから、本研究は $\alpha 4$ nAChR が肝臓でアルコールの効果を仲介している可能性について検討した。また本研究では、肝脂質代謝に対するアルコール効果の調節因子である Sirt1 の役割も検討した。</p> <p>方法: $\alpha 4$ nAChR 欠損 ($\alpha 4$ KO) マウスを作成して使用した(対照 (WT) は C57BL/6J マウス)。マウスへの慢性アルコール曝露は、Lieber-DeCarli 液体飼料(エタノール 1-6% v/v)を 6 週間投与して行った。処置後、マウスから肝臓を調製して解析を行った。nAChR サブユニット発現は RNA-seq 法で分析した。細胞での炎症反応はミエロペルオキシダーゼ染色で評価した。mRNA は RT-qPCR 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: マウス肝臓 nAChR サブユニット (<i>Chrna1-10</i>) の発現を RNA-seq 法で分析した結果、<i>Chrna4</i> が最も豊富に発現している nAChR サブユニット遺伝子であった。WT マウスのアルコール曝露で、血清トランスアミナーゼの上昇、肝臓の脂肪蓄積の増加、肝障害、Sirt1 タンパク質レベルの減少、酸化ストレスと炎症のマーカー (Cyp2E1、Nos2、Sod1、Slc7a11、TNFα、PAI1) の蓄積が見られた。$\alpha 4$ KO マウスで、アルコールに対するこれらの反応は消失したか、あるいは、軽減された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、肝臓の $\alpha 4$ nAChR はアルコールによる炎症や脂肪蓄積を、酸化ストレスの誘導と Sirt1 の発現低下を介して、仲介していることを示唆している。アルコールによる $\alpha 4$ nAChR の活性化は、過剰な脂肪蓄積や炎症仲介因子の発現を促進する初期事象であり、これらのことから、$\alpha 4$ nAChR は、慢性アルコール関連肝疾患の治療介入のために実行可能な標的であると考えられる。</p>		