

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-520	B-540	22-268	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
ALDH2 deficiency increases susceptibility to binge alcohol-induced gut leakiness, endotoxemia, and acute liver injury in mice through the gut-liver axis. マウスで ALDH2 欠乏は腸-肝軸を介して、多量アルコール摂取による腸管壁浸漏、内毒素血症、急性肝障害に対する感受性を増大する			
執筆者			
Rungratanawanich W, Lin Y, Wang X, Kawamoto T, Chidambaram SB, Song BJ.			
掲載誌			
Redox Biol. 2023; 59:102577. doi: 10.1016/j.redox.2022.102577.			
キーワード			PMID:
アルコール、ALDH2、腸管壁浸漏、酸化/ニトロ化ストレス、急性肝障害			36528936
要旨			
<p>目的: 多量アルコール(Alc)摂取で、しばしば、小腸内細菌異常増殖症や腸内細菌と内毒素(LPS)のような細菌由来産物の循環系への移行を伴った腸管壁浸漏が生じる。ミトコンドリアのアルデヒド脱水素酵素 2(ALDH2)は有毒代謝物であるアセトアルデヒドを酢酸に代謝する主要な酵素で、Alc 使用障害(AUD)に関連した様々な疾病状態に対する防御タンパク質として作用する。マウスで、<i>Aldh2</i> 遺伝子欠乏や <i>Aldh2</i> 欠損(KO)が Alc 関連 DNA 障害や組織障害に対する感受性増加に寄与していることが報告されている。しかし、その機序は検討されていない。本研究では、<i>Aldh2</i> 欠損マウス(<i>Aldh2-KO</i>)は対照マウス(WT)と比べて、増加した酸化ストレスや腸管壁浸漏、内毒素血症を介して、多量 Alc による肝障害に対して感受性が高いという仮説について検討を加えた。</p> <p>方法: C57BL/6J マウス(WT)と <i>Aldh2</i> 欠損マウス(<i>Aldh2-KO</i>)、および T84 ヒト結腸細胞を使用した。エタノール(EtOH) (3.5, 4.0, 5.0g/kg)はマウスへ経口投与した。EtOH 処置後 1 および 6 時間で、腸管上皮細胞、血液、肝臓組織を採取して、腸タイトジャンクション(TJ)と接着結合(AJ, adherent junction)の変化による腸管障害と肝臓障害を解析した。アポトーシスは TUNEL 法で、細胞生存率は MTT アッセイで評価した。血清内毒素(LPS)は LAL アッセイで、過酸化物は Amplex® Red 試薬を用いて、IL-6 と TNFα は ELISA 法で、腸管細胞透過性は FICT-デキストラン 4-kDa を使用して組織蛍光法で測定した。細胞組織は免疫蛍光組織化学法で解析した。</p> <p>結果: <i>Aldh2-KO</i> での ALDH2 欠乏は、多量 Alc (3.5 g/kg) による酸化/ニトロ化ストレス、腸上皮細胞アポトーシス、TJ や AJ のタンパク質ニトロ化とその分解に対して感受性を亢進させた。さらに、<i>Aldh2-KO</i> の EtOH 負荷で、肝臓炎症(IL-6、TNF-α、脂質過酸化物の増加)や肝細胞アポトーシスが增強された。また、EtOH 負荷 <i>Aldh2-KO</i> で腸管壁浸漏や内毒素血症が生じたが、これらは WT では見られなかった。増加した血清 LPS や腸内細菌移行[腸内細菌の腸管以外の臓器への移行]は、腸-肝軸を介して全身性炎症や肝細胞アポトーシスを生じ、それに続いて急性肝障害を発生した。T84 細胞の ALDH2 阻害剤ダイジン処置で、EtOH で生じる細胞透過性は悪化し、TJ/AJ タンパク質が低下した。これらの変化は ALDH2 活性化剤 Alda-1 によって改善された。さらに、T84 細胞の ALDH2 欠損処置は Alc による細胞障害と傍細胞透過性を増加した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、Alc による上皮性バリア機能不全での ALDH2 の重要な役割を示し、ヒトでの ALDH2 欠乏や遺伝子変異は Alc による腸および肝臓障害の危険因子であることを示唆している。ALDH2 は Alc 関連組織障害に対する重要な治療標的である。</p>			