

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-420	24-216	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Pioglitazone reverses alcohol-induced alterations in alveolar macrophage mitochondrial phenotype. ピオグリタゾンによるアルコールによる肺胞マクロファージのミトコンドリア表現型の変化を回復する			
執筆者			
Crotty KM, Kabir SA, Chang SS, Mehta AJ, Yeligar SM.			
掲載誌			
Alcohol Clin Exp Res (Hoboken). 2024; 48(5):810-826. doi: 10.1111/acer.15300.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、肺、免疫代謝、ミトコンドリア、酸化ストレス			38499395
要旨			
<p>目的:アルコール使用障害(AUD)患者では肺炎や肺疾患の発症危険性が増加する。AUD は肺の自然免疫に負の影響を与えることから、肺の自然免疫防御に対するアルコールの影響の理解が必要とされる。肺胞マクロファージ(AM)は下気道の免疫細胞で病原体の排除で必須の役割を果たしている。アルコールは AM の酸化ストレス、ミトコンドリア(Mit)の損傷と機能不全、食食能の低下を生じ、肺障害と免疫抑制をもたらす。また、アルコールは AM Mit 代謝を酸化的リン酸化から解糖へ移行させ、これは HIF-1αに依存している。代謝的移行に関して、細胞呼吸での Mit グルタミン酸酸化への慢性アルコールの影響は不明である。一方、慢性アルコール状態でのAMの代謝移行で PPARγの関与が示されている。さらに、アルコールは AM の HIF-1αを増加し、HIF-1αは PPARγの発現を調節していることが示唆されている。これらのことから、本研究は AM の Mit 機能不全の機序を検討する目的で、AM Mit の酸化ストレスと Mit 依存性呼吸に対する AM のグルコース、グルタミン酸、長鎖脂肪酸の酸化の影響について解析を行った。</p> <p>方法:AUD 患者(80 名)と慢性エタノール(20%)処置(12 週間)した雄性および雌性 C57BL/6J マウスから AM(それぞれ、hAM と mAM)を気管支肺胞洗浄で採取・単離した。AM 機能は蛍光色素を使用して、蛍光顕微鏡法で解析した(MT 膜電子と質量は CMXRos で、スーパーオキシド(SO)は MitoSOX で、食食能は pHrodo <i>Staphylococcus aureus</i> BioParticles conjugate で測定した)。AM の HIF-1α[酸化ストレスマーカー]mRNA レベルは RT-PCR 法で測定した。グルコース、長鎖脂肪酸、グルタミン酸の酸化に対する Mit の能力、依存性、代謝柔軟性は細胞外フラックスアナライザーで測定した。<i>In vitro</i> の実験には MH-S 細胞(マウス AM 細胞株)を使用し、Mit 燃料酸化と ATP 連関呼吸を測定した。PPARγ 刺激薬ピオグリタゾン(PIO)は、hAM では 10 μM を <i>ex vivo</i> で 24 時間、マウスへは <i>in vivo</i> 経口投与(10 mg/日)で処置した。</p> <p>結果:PIO 処置は hAM と mAM で Mit SO レベルを減少し、エタノール負荷マウス肺の HIF-1α mRNA を低下させた。また、PIO 処置で mAM の食食能の低下が改善した。PIO は mAM のグルタミン酸酸化と、グルコースや長鎖脂肪酸の基礎酸化要求性への応答柔軟性を回復した。MH-S 細胞の <i>in vitro</i> エタノール処置(0.8 mg/mL、72 時間)で AM の Mit ATP と総 ATP 産生速度が低下したが、PIO はグルコースとグルタミン酸の酸化を介してエタノール処置による変化を改善した。</p> <p>結論:本研究の結果は、Mit 酸化ストレスと、グルコースや長鎖脂肪酸、グルタミン酸の Mit での酸化障害が慢性アルコール曝露後の AM での病的状態に関係していることを示唆している。PIO は慢性アルコールによる hAM の酸化ストレスと mAM の Mit 基質酸化柔軟性と SO レベルを回復する。さらに、PIO による AM のエタノール誘導性 HIF-1α mRNA の減少は、PPARγ 経路は AUD 患者の罹患率と死亡率を改善する代謝標的治療で重要であることを示唆している。</p>			