

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-610	24-258	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Chronic alcohol consumption aggravates acute kidney injury through integrin β 1/JNK signaling. 慢性アルコール消費はインテグリン β 1/JNK 情報を介して急性腎障害を悪化させる		
執筆者		
Zhan Z, Chen J, Zhou H, Hong X, Li L, Qin X, Fu H, Liu Y.		
掲載誌		
Redox Biol. 2024; 77:103386. doi: 10.1016/j.redox.2024.103386.		
キーワード		PMID:
アルコール、急性腎障害 AKI、インテグリン β 1、JNK、アポトーシス		39378615
要旨		
<p>目的:急性腎臓障害(AKI)は腎機能の突然の低下を特徴とした臨床的症候群である。AKI の危険因子として環境要因、毒物摂取、遺伝的背景などが知られている。AKI の危険因子を理解して、それらを効果的に避けることは、AKI の発症を低下し、治療や診断の効力を改良することにつながる。アルコール乱用は主要な公衆衛生問題の一つであるが、AKI に対するアルコール消費の影響は良く分かっていない。本研究はこの点について検討を加えた。</p> <p>方法:雄性および雌性 C57BL/6 マウスを使用した。マウスの慢性エタノール負荷(CEE)は Gao-binge 投与方法で行った。虚血再灌流障害 AKI モデルは両側腎臓血管を狭窄し(30-40 分)、その後 24 時間再灌流を行った(IRI)。インテグリン(ITG)β1 の発現抑制(KD)は RNA 干渉で行い、ITGβ1 の活性化は活性化抗体(Itgb1-aAb)を静脈内投与して行った。各処置後、マウスから血液、腎臓、肝臓を採取して解析を行った。腎臓の遺伝子発現変化は RNA-seq 法で解析した。<i>In vitro</i> の実験にはヒト腎臓近位尿細管細胞 HK-2 を使用した。アポトーシスは TUNEL 法またはアネキシン V と 7-ADD を使用して測定した。アセトアルデヒド(AcAD)は LC-MS/MS で測定した。</p> <p>結果:過剰 CEE で、雄性マウスではなく、雌性マウスで虚血再灌流障害(IRI)後の AKI が悪化(血清クレアチニンと BUN の上昇、NGAL[尿細管損傷バイオマーカー]と KIM-1[腎臓疾患バイオマーカー]の発現増加)した。また、腎臓機能不全、組織障害、尿細管細胞アポトーシスは IRI 後の CEE 雌性マウスの方が重篤であった。腎臓 RNA-seq 解析は CEE マウスで ITGβ1 とその下流情報の JNK の活性化を示した。ITGβ1 の発現抑制は CEE マウスの JNK リン酸化を阻止し、アポトーシスを低下させ、AKI を軽減したが、一方、ITGβ1 の活性化は JNK リン酸化を増加し、尿細管組織障害と尿細管アポトーシスを悪化した。HK-2 細胞 <i>in vitro</i> で ITGβ1 の活性化は JNK リン酸化を増加し、尿細管上皮細胞のアポトーシスを誘導した。CEE 雌性マウスの血液、肝臓、腎臓で AcAD レベルの上昇が認められ、さらに、ITGβ1、FADD[アポトーシス関連タンパク質]、KIM-1、NOX2 の増加が認められ、CEE の有害効果は AcAD によって生じることが示唆された。また、HK-2 細胞の AcAD 添加で ITGβ1/JNK 情報は活性化され、尿細管アポトーシスが生じた。</p> <p>結論:本研究の結果は、雌性マウスでアルコール消費は AKI に対する感受性を上昇して IRI 後の AKI を悪化することを示し、これは血液と腎臓で増加した AcAD の ITGβ1/JNK 情報活性化を介した尿細管上皮細胞のアポトーシス促進によることを示唆している。本研究の結果はアルコール消費を、急性障害後の重篤な AKI 進展の脆弱性上昇に関連付ける直接の知見を提示するものである。慢性的なアルコール飲酒者は、非飲酒者より AKI を生じやすいことが示唆される。</p>		