

究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-288	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Alcohol-induced liver injury is mediated via α 4-containing nicotinic acetylcholine receptors expressed in hepatocytes. アルコール性肝障害は肝細胞で発現している α 4 サブユニット含有ニコチンアセチルコリン受容体を介して仲介されている		
執筆者		
Ritzenthaler JD, Ekuban A, Horsman B, Roman J, Watson WH.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2025; 49(3):515-525. doi: 10.1111/acer.15533.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、ニコチン受容体、Sirt1、好中球、脂肪症、炎症		39853711
要旨		
<p>目的: アルコール(Alc)はアルコール性肝疾患(ALD)につながる肝臓の生理的機能を障害する。ALDの初期段階の脂肪症は脂肪蓄積で特徴付けられる。Alcに応答して脂肪蓄積が生じるいくつかの機序が同定されている。脂質代謝に関係する Srebp1 や PPARα の変化が報告されているが、これらの上流調節因子としてサーチュイン 1 (Sirt1) が同定されている。しかし、Sirt1 の下流調節の基盤となる機序は明かでない。Alc はマウス肝臓での α4 サブユニット含有ニコチンアセチルコリン受容体(nAChR) 発現を増加するが、全身性 α4 nAChR 欠損マウスは Alc による脂肪症、炎症、障害に対して防御を示す。本研究は、肝細胞特異的 α4 nAChR は肝臓に対する Alc の有害効果に直接的に関与する可能性について、Sirt1 との関連を含めて検討を加えた。</p> <p>方法: 肝細胞特異的α4 欠損(α4HepKO)雌性マウスと C57BL/6Jマウス(WT)を使用した。マウスのエタノール投与は Gao-binge 法で行い、投与後、血液と肝臓を採取して解析を行った。<i>In vitro</i> の実験にはマウスから単離した初代肝細胞(PMH)を使用し、エタノールを 80 mM、24 時間処置した。肝臓組織は H&E 染色と免疫組織化学法で、肝細胞遺伝子発現は qPCR 法で解析した。</p> <p>結果: WT マウスで、Alc 曝露は肝臓トリグリセリド(TG)と血清 ALT、AST の増加や好中球浸潤など、肝脂肪症や炎症、肝障害を生じた。これらの Alc による応答はα4HepKO マウスで抑制された。Alc は WT マウスの肝臓と PMH の Sirt1 発現を低下したが、α4HepKO マウスとその PMH では増加が生じた。Sirt1 は <i>Srebf1</i> の抑制性調節因子であり、WT マウスの Alc 曝露で <i>Srebf1</i> mRNA は増加したが、α4HepKO マウスでの増加は見られなかった。このことは、脂質代謝経路の Alc による活性化は肝細胞でのα4 nAChR の存在に依存していることを示唆している。さらに、脂質生合成関連遺伝子(<i>Srebf1</i>、<i>Fasn</i>、<i>Dgat2</i>)と炎症関連遺伝子(<i>TNFα</i>、<i>Cxcl5</i>、<i>Cxcl1</i>、<i>Serpine1</i>)の発現が Alc 曝露 WT マウス肝臓と <i>in vitro</i> Alc 処置肝細胞で増加した。これらの変化はα4 nAChR を欠乏したマウスあるいは PMH では観察されなかった。</p> <p>結論: 本研究は、Alc は肝細胞に直接作用して、α4 nAChR を介して TG と炎症性仲介因子を増加する情報を活性化し、そのことで脂肪症と免疫細胞の動員を引き起こすことを示した。本研究の結果は、肝細胞で発現しているα4 nAChR は Alc 関連肝毒性の仲介で重要な役割を果たしていることを示唆している。肝細胞α4 nAChR を標的とする治療戦略の開発は ALD の負担軽減に寄与する可能性がある。</p>		