

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	15-241	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
<p>Inhibition of sterile danger signals, uric acid and ATP, prevents inflammasome activation and protects from alcoholic steatohepatitis in mice.                      マウスで無菌性炎症刺激シグナルである尿酸と ATP の阻害はインフラマソームの活性化を防ぎアルコール性脂肪性肝炎から防御する</p>		
<b>執筆者</b>		
Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Satishchandran A, Gyongyosi B, Saha B, Kodys K, Fitzgerald KA, Kurt-Jones EA, Szabo G.		
<b>掲載誌</b>		
J Hepatol. 2015; 63(5):1147-55. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.013.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール性脂肪性肝炎、インフラマソーム、無菌性炎症応答、尿酸、ATP		26100496
<b>要 旨</b>		
<p><b>目的:</b> 脂肪蓄積から脂肪性肝炎、線維症、肝硬変へと進展するアルコール性肝疾患 (ALD) の病変形成は、肝臓での炎症によってもたらされる。アルコール性脂肪性肝炎 (ASH) の炎症には、活性型 IL-1<math>\beta</math> の生成と遊離に關与するインフラマソーム (IFS) の活性化が必要とされる。IFS と IL-1<math>\beta</math> の活性化には 2 つのシグナルが必要で、シグナル 1 は外因性の腸由来細菌性内毒素 (LPS) である。シグナル 2 は、カスパーゼ-1 の活性化に必要な内因性の無菌性物質であり、活性化物質として ATP と尿酸が知られている。しかし、これらの物質のアルコールによる肝臓の炎症における役割は不明である。本研究は、この点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> C57Bl/6 マウス、ATP プリン P2X7 受容体欠損 (P2rx7-KO) マウス、分泌型または細胞質型ウリカーゼ発現マウス [ウリカーゼ: 尿酸を代謝する酵素] を用い、マウスへのエタノール (5%v/v) 投与は、Lieber-DeCarli 液体飼料で 4 週間行った。一部の実験では、マウスから調製した初代培養肝細胞を使用した。サイトカインは ELISA 法で、RNA は qPCR 法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> アルコール投与マウスでは、ASH が発生し、同時に、無菌性炎症刺激シグナル (danger signal) である ATP と尿酸が血清と肝臓で増加した。尿酸の枯渇 (ウリカーゼ発現マウス) や ATP の枯渇 (プロベネシド処置)、あるいは ATP 情報伝達の欠損 (P2rx7-KO マウス) で、アルコールによる ASH は抑制され、IFS と IL-1<math>\beta</math> の活性化が阻止された。アロプリノール [尿酸合成酵素阻害薬] による尿酸の枯渇は、アルコールによる炎症反応、脂肪蓄積、肝障害を防御した。さらに、尿酸レベルの減少と ATP 情報遮断の作用を持つプロベネシドで、アロプリノールよりも強い防御作用がみられた。肝細胞へのアルコール処置 (800 <math>\mu</math>M、24 時間) で、障害された肝細胞から尿酸と ATP が遊離し、これらの刺激シグナルは、LPS を曝露した肝臓単核細胞の IFS を活性化した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、ASH で IFS を活性化し、IL-1<math>\beta</math> を産生する第 2 のシグナルは、内因性炎症刺激シグナルである尿酸と ATP であることを示している。尿酸と ATP で生じるシグナルを阻害することは、ASH の治療として有効であると考えられる。</p>		