

論文番号 141

担当

札幌医科大学 医学部 薬理学講座

題名 (原題/訳)

Nitric oxide and its metabolites mediate ethanol-induced microtubule disruption and intestinal barrier dysfunction.

一酸化窒素とその代謝物は、エタノールによって生じる細胞骨格の破壊と小腸バリアーの機能障害を媒介している

執筆者

Banan A, Fields JZ, Decker H, Zhang Y, Keshavarzian A

掲載誌 (番号又は発行年月日)

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 294(3): 997-1008 (2000)

キーワード

NO、iNOS、小腸粘膜バリアー、細胞骨格、Caco-2 細胞、アルコール性肝硬変、エタノール

要旨

胃腸粘膜バリアーの正常な機能が失われることはアルコール性肝硬変を含む広範な種類の炎症性疾患に関係している。実験モデルとして、単層培養 Caco-2(小腸)細胞を用いて、我々は小腸バリアーの正常機能を障害するエタノールの能力は、特に酸化的障害による細胞骨格微小管(MT)の障害に依存していることを示した。MTの障害とバリアー破壊の両方を阻止する薬物の1つは、誘導性一酸化窒素(NO)合成酵素(iNOS)の選択的阻害薬である L-N(6)-1-iminoethyl-lysine であった。この知見から、また他の胃腸障害で NO の過剰産生とペルオキシ亜硝酸塩(ONOO(-))の生成が粘膜損傷の原因であると提唱されていることから、我々は NO 過剰産生と ONOO(-)形成がエタノール誘因性の MT 障害や小腸バリアー機能の損失を媒介するかどうか検討した。この目的のため、Caco-2 単層培養細胞にエタノール、ONOO(-)自体あるいは ONOO(-)生成剤を iNOS 阻害物や抗酸化剤の有無と共に処置した。結果は、エタノールは、1) iNOS 活性化、2) NO 過剰産生、3) 酸化ストレスや陰イオン過酸化物の産生、4) チュブリンのニトロ化や酸化、5) 安定重合チュブリンレベルの減少、6) 脱重合チュブリンレベルの増加を生じた。さらに、エタノールは 7) MT 細胞骨格を著しく損傷し、8) バリアー機能を障害した。ONOO(-)自体あるいは ONOO(-)生成剤は同様の効果を有していた。iNOS 選択的阻害薬の L-N(6)-1-iminoethyl-lysine と抗酸化剤の前処置はエタノールや ONOO(-)生成剤による機能障害を抑制した。これらの結果から、我々はエタノール誘起性 MT 障害と小腸バリアー機能障害には iNOS の活性化とそれに続く NO 過剰産生や ONOO(-)形成が必要とされると結論づけた。本研究の知見は、アルコールによって引き起こされる胃腸障害の新たな治療薬開発の理論的根拠を提示する。