

論文番号 155

担当

札幌医科大学 医学部 薬理学講座

題名 (原題/訳)

A non-toxic heat shock protein 70 inducer, geranylgeranylacetone, suppresses apoptosis of cultured rat hepatocytes caused by hydrogen peroxide and ethanol.

非毒性熱ショック蛋白質 70 誘導物質であるゲラニルゲラニルアセトンは過酸化水素やエタノールによって生じるラット培養肝細胞のアポトーシスを抑制する

執筆者

Ikeyama S, Kusumoto K, Miyake H, Rokutan K, Tashiro S.

掲載誌 (番号又は発行年月日)

J Hepatol 35(1):53-61 (2001)

キーワード

ゲラニルゲラニルアセトン、エタノール、アポトーシス、ラット肝細胞、HSP70

要旨

背景・目的: ストレス誘導性熱ショック蛋白質 70(HSP70)は、様々な病理的状态での細胞障害を防御する内因性因子として良く知られている。この研究の目的は、過酸化水素(H₂O₂)やエタノールに暴露した肝細胞で、非毒性 HSP70 誘導物質であるゲラニルゲラニルアセトン(GGA)の抗アポトーシス作用について検討することである。

方法: ラット初代培養肝細胞をいくつかの濃度の GGA で処理し 0.5 mM H₂O₂ あるいは 100 mM エタノールに暴露した。熱ショック反応の評価は、熱ショック因子 1(HSF1)、HSP70 の mRNA 発現、ならびに HSP70、HSP90、HSP27 の蓄積を測定して行った。アポトーシスは DNA の断片化で評価した。

結果: 細胞に H₂O₂ あるいはエタノールを暴露した際、1 μM GGA、2 時間の前処置は HSF1 の核移行とリン酸化、HSF1 の DNA 結合、HSP70 の mRNA 発現、そしてその蓄積を増強した。この亢進反応と関連して、GGA は障害誘導性の c-Jun N 末端キナーゼ、カスパーゼ 9、カスパーゼ 3 様プロテアーゼの活性化を阻害し、アポトーシスの有意な抑制を導いた。

結論: GGA は抗アポトーシス作用を生じ、その作用の少なくとも一部は HSP70 誘導の亢進に肝細胞を導くことによると考えられる。我々の結果は、GGA はアルコール性肝障害や虚血-再循環肝障害の治療に高い有効性を有していることを示唆している。