

研究・調査報告書

報告書番号 2 1 8	担当 独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳) The role of iNOS in alcohol-dependent hepatotoxicity and mitochondrial dysfunction in mice. マウスのアルコール依存性の肝毒性とミトコンドリア機能障害における iNOS の役割	
執筆者 Venkatraman A, Shiva S, Wigley A, Ulasova E, Chhieng D, Bailey SM, Darley-USmar VM.	
掲載誌 (番号又は発行年月日) Hepatology. 2004 Sep;40(3):565-73.	
キーワード NO、iNOS、肝臓、エタノール、ミトコンドリア	
要 旨 一酸化窒素 (NO) はミトコンドリアの呼吸や生合成などの機能を調節することが知られている。NO がチトクローム C オキシダーゼの酸素結合部位に結合し、活性を調節する。この NO とチトクローム C オキシダーゼのシグナル経路によって細胞内の酸素勾配を制御している。エタノールによる肝細胞機能障害の状態下では脂肪変性が増加し、誘導型一酸化窒素合成酵素 inducible nitric oxide synthase (iNOS) の発現が増加することが明らかになっている。筆者らはこれまでに慢性的なエタノール曝露後に NO によるミトコンドリアの呼吸阻害の感受性が高くなることを示しており、このこととエタノール依存性の低酸素状態に関連があると推測している。本研究の目的は NO 依存性のミトコンドリア機能制御における iNOS の役割を調べることである。5 週間、エタノールを含む飼料を与えた後、野生型マウスと iNOS ノックアウトマウスの肝臓よりミトコンドリアを調製し、解析を行った。野生型マウスも iNOS ノックアウトマウスも脂肪肝の症状を呈していたが、野生型と比較し、iNOS ノックアウトマウスで程度が軽かった。エタノール依存性の肝臓機能障害の早い段階では炎症性細胞の浸潤や硝酸化された蛋白質の形成が観察されるが、野生型に比べ、iNOS ノックアウトマウスでこれらの症状が減少していた。エタノール投与をしていない野生型マウス肝臓より単離したミトコンドリアに比べ、エタノール投与した野生型マウス肝臓より単離したミトコンドリアでは呼吸の健著な減少と NO 依存性の呼吸阻害に対する感受性の増加が観察された。エタノール投与した iNOS ノックアウトマウス肝臓より単離したミトコンドリアは NO 依存性の呼吸阻害に対する感受性では何の変化も示さなかった。以上より、慢性的なエタノール投与による肝臓におけるエタノール依存性細胞障害は iNOS の誘導に依存したミトコンドリア機能変化と関連があることが示唆された。	