

研究・調査報告書

報告書番号	担当
2 2 0	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
Abrogation of hepatocyte apoptosis and early appearance of liver dysplasia in ethanol-fed p53-deficient mice. エタノールを投与した p53 欠損マウスにおける肝細胞死の抑制と肝臓異形成の早期出現	
執筆者	
Pani G, Fusco S, Colavitti R, Borrello S, Maggiano N, Cravero AA, Farre SM, Galeotti T, Koch OR.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Biochem Biophys Res Commun. 2004 Dec 3;325(1):97-100.	
キーワード	
エタノール、細胞死、p53、活性酸素、MnSOD、肝臓	
要 旨	
<p>エタノール摂取は発ガンの主要な危険因子の 1 つとされており、アルコール性肝硬変により肝ガンが生じることもある。また、エタノールが細胞内の活性酸素種の濃度を上昇させたり、組織の壊死や再生、細胞の増殖を促進することによって、発ガンのプロモーターとして作用するという証拠も増えつつある。ガンのサプレッサーである p53 は発ガンのイニシエーションの状態にある細胞で細胞周期の停止や細胞死を誘導することによって、ガンの拡大を防止することがわかっている。p53 欠損マウスは野生型のマウスよりも、自然発生的あるいは化学的に誘導したガンがより高い頻度で発生するが、細胞レベルでは抗がん剤等による細胞死の誘導に対して抵抗性を示すことが知られている。野生型のマウスを準急性的 (3 週間) にエタノール中毒にしたところ、細胞死した肝細胞の増加が観察され、ミトコンドリアのスーパーオキシドスカベンジャーで酸化ストレスの指標となる MnSOD レベルの増加がこれにともなって観察された。一方、同様にエタノールを準急的に投与した p53 欠損マウスではエタノール誘導性の肝細胞の細胞死が完全に抑制されており、エタノールによって誘導される肝細胞の細胞死に p53 が重要であることが示唆された。野生型の MEF 細胞と異なり、P53 欠損 MEF 細胞では、エタノールに対して完全に非感受性であり、0.5M までのエタノール添加に対して非感受性を示した。エタノールを投与した p53 欠損マウスの肝臓の細胞において、悪性な形質転換の予兆となる核多形性や通常の構造でない異形成が顕著であったが、エタノール投与を行っていない対照の p53 欠損マウスやエタノールを投与した野生型のマウスでこのような異形成は見られなかった。以上より、p53 依存性の細胞死は肝細胞におけるアルコールによる発ガンを抑制することが本研究より示唆された。このことは C 型肝炎において、p53 の機能がしばしば欠損していることとも一致している。</p>	