

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
229	独立行政法人酒類総合研究所
<b>題名 (原題/訳)</b> Bax interacts with the voltage-dependent anion channel and mediates ethanol-induced apoptosis in rat hepatocytes. Bax は voltage-dependent anion channel と相互作用し、ラット肝細胞でエタノール誘導性細胞死を媒介する	
<b>執筆者</b> Adachi M, Higuchi H, Miura S, Azuma T, Inokuchi S, Saito H, Kato S, Ishii H.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b> Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004 Sep;287(3):G695-705.	
<b>キーワード</b> Bax、voltage-dependent anion channel、細胞死、エタノール、肝細胞	
<b>要 旨</b> <p>臨床的または実験的なアルコール性肝障害において、肝細胞の細胞死が認められており、アルコール性肝疾患の共通した特徴として認識されている。酸化ストレスや TNF<math>\alpha</math>、TGF<math>\beta</math> といったサイトカインがアルコール性肝障害における肝細胞の細胞死の重要なメディエーターだと考えられているが、エタノールによる肝細胞の細胞死誘導についてのメカニズムについてはほとんど知られていない。初代培養ラット肝細胞をエタノールにさらすと酸化ストレスが生じ、ミトコンドリアの機能が障害され、細胞死が誘導される。エタノール誘導性の細胞死にはミトコンドリアの透過性の変化が必要であることがわかっている。ミトコンドリア内膜の透過性は permeability transition pore (PTP) によって調節されており、PTP は外膜の voltage-dependent anion channel (VDAC)、内膜の adenine nucleotide translocator (ANT) と cyclophilin-D から構成されていると考えられている。しかしながら、エタノールがミトコンドリアを透過性に誘導するメカニズムはよくわかっていない。この研究では、細胞死促進型の Bcl-2 ファミリー蛋白質である Bax の急性エタノール誘導性の肝細胞の細胞死における役割について調べた。</p> <p>ミトコンドリアのチトクローム c の放出が起こる前に Bax は細胞質からミトコンドリアへと移行していた。また、Bax の移行は酸化ストレス依存的であった。ミトコンドリアの Bax はミトコンドリアの VDAC と蛋白質複合体を形成していた。抗 VDAC 抗体のマイクロインジェクションすることによって、Bax と VDAC の相互作用を妨害すると、エタノールによる肝細胞の細胞死を効果的に抑制した。以上より、Bax の細胞質からミトコンドリアへの移行によって、Bax-VDAC 複合体の形成が誘導され、急性エタノール投与によって誘導される肝細胞の細胞死において重要な役割を果たしていることが示唆された。</p>	