

研究・調査報告書

報告書番号	担当
2 3 6	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
Microarray gene analysis of the liver in a rat model of chronic, voluntary alcohol intake. 慢性的、自発的にアルコール摂取をさせたラットモデル肝臓におけるマイクロアレイ解析	
執筆者	
Deaciuc IV, Peng X, D'Souza NB, Shedlofsky SI, Burikhanov R, Voskresensky IV, De Villiers WJ.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Alcohol. 2004 Feb;32(2):113-27.	
キーワード	
アルコール、LPS、DNA マイクロアレイ、遺伝子発現、肝臓	
要 旨	
<p>アルコール性肝疾患のメカニズムは十分に理解されていないが、アルコールが様々な細胞機能の転写や翻訳の調節段階に作用しているという考え方が定着している。このことを確かめるためにアルコールによって誘導される多くの遺伝子発現の変化をいっせいにみることは有用であると考えられる。今回、アルコールを含む液体飼料 (Lieber-DeCarli) をオスのラットに 14-15 週間投与し、肝臓でアルコールの影響を媒介すると考えられているリポ多糖 (LPS) (0.8 mg/kg) を注射後 24 時間に肝臓を摘出して、マイクロアレイ解析を行った (Rat Toxicology U34 Array; Affymetrix)。アルコールによる肝臓障害であるが、アルコール代謝産物が肝実質細胞に直接的な影響を及ぼす他、クッパー細胞といった肝臓のマクローファージや末梢単血球からの炎症性メディエーターの分泌が傷害の原因であることが知られている。LPS はアルコールによって透過性が亢進した腸より吸収され、肝臓での炎症性メディエーターの分泌を促進すると考えられている。アルコール投与したラットでは肝組織に脂肪の浸潤が見られ、アルコール投与に加えて LPS を注射したラットでは局所的に肝臓の壊死が認められた。また、アルコールを投与したラットでは血清の ALT や AST に影響は見られなかったが、LPS 処理を追加することにより、ALT および AST 活性が顕著に上昇していたことを確認した。アレイ解析の結果、マイクロチップ上の 8740 遺伝子のうちの 2259 遺伝子が肝臓で発現しており、このうち 798 遺伝子がアルコールまたは LPS によって発現変化が生じていた。外来の化合物と結合することにより、解毒を行うグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) はアルコールによってその発現が誘導されるが、LPS によってその GST の発現が抑制されていた。アルコールは insulin-like growth factor (IGF) -binding protein-2 precursor の発現を誘導していたが、これは IGF や TGF β と結合し、肝臓の繊維化を引き起こすと予想される。飽和脂肪酸の不飽和化を触媒する stearoyl-coenzyme A desaturase-2 と acyl-CoA desaturase の発現をアルコールと LPS が抑制しており、この結果、生体膜脂質の組成に影響が出ると考えられた。CD36 という細胞表面タンパクがアルコールによって誘導されることが今回、初めて確かめられたが、CD36 は星細胞の TGF-β の活性化に関与し、繊維化を促進することが知られている。チトクローム P450 2E1 がアルコール代謝に関与するとされているが、今回、P450 2E1 については 2 倍またはそれ以上の誘導は確認されず、その他の 3 つの P450 の誘導が確認された。pancreatitis-associated protein-1 precursor と pancreatitis-associated protein-3 precursor の発現が LPS によって誘導されていたが、この発現誘導はこれまでに知られていない。本研究により、これまでに広く受け入れられているメカニズムによってアルコール性肝障害が誘導されることが確認されたとともに、これまでに確認されていない遺伝子の発現誘導が見いだされており、新たなメカニズムによるアルコール性肝障害促進が示唆された。</p>	