

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
237	独立行政法人酒類総合研究所
<b>題名 (原題/訳)</b> Alcoholic liver injury in the rat is associated with reduced expression of peroxisome proliferator-alpha (PPAR{alpha}) regulated genes and is ameliorated by PPAR{alpha} activation. ラットにおけるアルコール性肝障害は PPAR{alpha}制御遺伝子の発現の減少と関係があり、PPAR{alpha}の活性化によって改善される	
<b>執筆者</b> Nanji AA, Dannenberg AJ, Jokelainen K, Bass NM.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b> J Pharmacol Exp Ther. 2004 Mar 11 [Epub ahead of print]	
<b>キーワード</b> アルコール性肝障害、PPAR{alpha}、遺伝子発現	
<b>要旨</b> <p>               アルコール性肝疾患は肝臓への脂肪酸の過負荷と関係がある。筆者らは、ラットを用いて、liver fatty acid binding protein (L-FABP)、peroxisome proliferators-activated receptor-alpha (PPAR alpha)と peroxisomal fatty acyl coA oxidase (FACO)の mRNA 発現へのエタノール及び異なったタイプの食餌性脂肪の影響を調べた。4 群のラット (n=5) にエタノール (10-16 g/kg/day) を含む(E)あるいは含まない液体飼料を 4 週間、胃内投与を行なった。コントロール群にはエタノールの代わりにデキストロース(D)を与えた。また、脂肪源としてはコーン油(C)、魚油(F)を与えた。エタノールを投与したラットは脂肪肝を発症し、壊死、炎症が確認され、FE ラットでその症状が最も深刻であった。PPARalpha の mRNA レベルはエタノール投与ラットで増加の傾向があるが、グループ間であまり差がなかった。PPARalpha の発現に対する FACO と L-FABP の正の調節レベルを見るために、L-FABP/PPARalpha、FACO/PPARalpha の比を求めたところ、FE ラットで L-FABP/PPARalpha、FACO/PPARalpha の比が顕著に減少していることが明らかとなり、CE ラットでも L-FABP/PPARalpha が減少していることがわかった。また、エタノールを与えたラットにおいて、脂肪肝の程度と L-FABP mRNA レベルに逆相関が見られた。これらのことから、エタノール投与ラットでは PPARalpha 応答遺伝子の発現レベルが減少していることが示唆されたので、次にエタノール投与ラットで PPARalpha を活性化し PPARalpha 応答を正常化することで、脂肪肝の病理学的な変化を抑制することができるかどうか検討を行った。高脂血薬クロフィブレート (PPARalpha 活性化リガンド) による処理は肝臓脂肪を著しく減少させ、FE ラットでの炎症を抑えた。以上のことから、エタノール投与を行なったラットでは PPARalpha による FACO と L-FABP の適切な発現調節が損なわれており、クロフィブレート処理により、これらの遺伝子の発現調節を回復させることで、アルコール誘導性の肝疾患の病理学的変化を抑制できることが明らかとなった。             </p>	