

研究・調査報告書

報告書番号	担当
238	札幌医科大学医学部薬理学講座
題名 (原題/訳)	
<p>Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against alcohol-induced liver damage. ペルオキシソーム増殖薬応答性受容体(PPARα)はアルコールによる肝障害を防御する</p>	
執筆者	
Nakajima T, Kamijo Y, Tanaka N, Sugiyama E, Tanaka E, Kiyosawa K, Fukushima Y, Peters JM, Gonzalez FJ, Aoyama T.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Hepatology. 40(4):972-980 (2004)	
キーワード	
PPAR α 、アルコール性肝障害、PPAR α 欠損マウス	
要旨	
<p>アルコール性肝臓病の発症機序については必ずしも全て明らかではない。しかし、この疾病の原因として肝臓での脂肪蓄積が中心を成すものと考えられる。ペルオキシソーム増殖薬応答性受容体 (PPARα) は脂肪代謝の恒常的な調節、生物活性物質の代謝、炎症反応の制御などで重要な役割を果たしている。アルコール性肝障害における PPARαの役割を検討するため、PPARα欠損マウスを用いて、4%エタノールを含んだ飼料で連続的に (~8ヶ月) 飼育して肝障害の状態を解析した。エタノールを投与した PPARα欠損マウスでは、著しい肝肥大、肝細胞の炎症像、細胞毒性、肝線維化、アポトーシス、そしてミトコンドリアの膨潤が示された。これらの肝臓の異常のいくつかはアルコール性肝障害の患者での場合と一致しており、野生型マウスではこのような変化は認められなかった。次ぎに、PPARα欠損マウスでのアルコール性肝障害誘発の分子的機序について検討した。対照の野生型マウスと比べて、エタノールとアセトアルデヒドの代謝に関連した変化、酸化ストレス、炎症、肝細胞増殖、線維化、ミトコンドリア膜透過性亢進などが PPARα欠損マウスで特異的に生じていた。結論として、この研究はアルコール性肝臓病に対して PPARαが防御的に働いていることを示唆している。ヒトは肝臓での PPARαの発現が齧歯類と比べてかなり低いことから、エタノールによって生じる肝毒性により感受性が高いと考えられる。</p>	