

研究・調査報告書

報告書番号	担当
242	独立行政法人酒類総合研究所
題名（原題／訳）	
WIF-B cells as a model for alcohol-induced hepatocyte injury. アルコール誘導性肝細胞障害モデルとしての WIF-B 細胞	
執筆者	
Schaffert CS, Todero SL, McVicker BL, Tuma PL, Sorrell MF, Tuma DJ	
掲載誌（番号又は発行年月日）	
Biochem Pharmacol. 2004 Jun 1;67(11):2167-74.	
キーワード	
アルコール誘導性肝障害、WIF-B 細胞、アルコール脱水素酵素、エタノール代謝、CYP2E1	
要 旨	
<p>アルコールの乱用によって、脂肪肝、肝細胞壊死、肝繊維症、肝硬変が生じるが、培養細胞を用いて、肝細胞傷害におけるエタノール代謝の影響を調べる試みが肝細胞や非肝細胞ラインを用いてなされている。培養肝細胞はアルコール脱水素酵素の発現やエタノール代謝を含む肝臓特異的な多くの表現型が培養を重ねる間に変化し、失われていく。これらの細胞ラインで形態や機能の両面において、実際の肝細胞との類似は非常に限定されている。WIF-B 細胞はアルコール誘導性肝細胞傷害のメカニズムを研究するための <i>in vitro</i> モデルとして用いることが出来る可能性がある。WIF-B 細胞はラットの肝臓癌細胞とヒトの繊維芽細胞のハイブリッドで、WIF-B 細胞は分化、分極する表現型を有し、肝細胞特異的な遺伝子発現を有し、毛細胆管を形成するといったことなど形態的、機能的に多くの肝細胞としての特徴を持っている。また、継代を重ねても安定であるという特徴がある。本研究の目的はこの細胞ラインでエタノール処理の影響を確かめることである。</p> <p>WIF-B 細胞を 25mM エタノール存在下あるいは非存在下で 96 時間まで培養を行ない、エタノールによって誘導される生理学的、形態的な変化について調べた。この結果、WIF-B 細胞はアルコール脱水素酵素活性を有し、P4502E1 (CYP2E1) を発現しており、さらに培養系において、エタノールを効率的に代謝することが明らかになった。この細胞ラインはエタノール代謝産物であるアセトアルデヒドを産生し、肝細胞と同程度の低い K_m を持ったアセトアルデヒド脱水素酵素活性を示した。WIF-B 細胞に対する 48 時間のエタノール処理によって顕著に乳酸/ピルビン酸比が上昇し、細胞内のトリグリセライド濃度が増加した。エタノール処理は毛細胆管の減少、指状突起を持つ細胞の増加、細胞直径の増加といった WIF-B 細胞の形態変化を生じさせた。この細胞ラインにおいて生じたエタノール誘導性のこれらの変化はアルコール脱水素酵素阻害剤である 4-methylpyrazole (4-MP) の添加によって、打ち消されたことから、ここで観察された影響はエタノール代謝によるものであることが示唆された。以上より、WIF-B 細胞ラインはエタノールを代謝し、肝細胞で見られるような変化と同等な変化がエタノールによって誘導されることが示されたことから、エタノール誘導性肝細胞傷害を研究するのに WIF-B 細胞は適切な <i>in vitro</i> モデルになりうると考えられる。</p>	