

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
243	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
Large-scale gene profiling of the liver in a mouse model of chronic, intragastric ethanol infusion. エタノールの慢性的胃内投与マウス肝臓における大規模な遺伝子プロファイリング	
執筆者	
Deaciuc IV, Doherty DE, Burikhanov R, Lee EY, Stromberg AJ, Peng X, de Villiers WJ.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Hepatol. 2004 Feb;40(2):219-27.	
キーワード	
アルコール性肝障害、遺伝子発現調節、cDNA マイクロアレイ、肝臓	
要 旨	
<p>アルコール性肝障害のメカニズムを調べるために、慢性的にエタノールを胃内投与したマウス肝臓で総合的な遺伝子発現解析を行なった。エタノールを胃内投与することによって、血中のアルコール濃度は 34 mM (0.16%) という高い数値となるが、この数値は継続的な飲酒歴を持つ重度の飲酒常習者の血中アルコールレベルと一致し、この条件で脂肪蓄積、炎症、壊死を伴うアルコール性肝障害がマウスで引き起こされることから、この条件を用いて、アレイ解析を行なった。4 週間の長期間にわたって胃カテーテルでエタノールを含む液体飼料をマウスに投与し、血清の ALT 活性と肝臓組織のアルコール性肝障害の程度を調べ、肝臓より調製した RNA を用いて、マイクロアレイ解析を行なった。エタノールはまず 18 g/kg 体重/1 日よりマウスに投与を開始し、最終日では 29.4 g/kg 体重/1 日のエタノールをマウスは摂取した。アルコールを投与することによって、ALT が上昇し、肝臓組織で脂肪変性、壊死、炎症が認められることをまず確認した。マイクロアレイ解析によって、12423 遺伝子について発現を調べたところ、このうち肝臓で 4867 遺伝子 (39%) について発現が確認された。さらに、アルコールは 11 遺伝子の発現を抑制し、13 遺伝子の発現が誘導され、2 倍以上の正の調節を 44 遺伝子、2 倍以上の負の調節を 42 遺伝子がそれぞれ受けていることが明らかになった。cytochrome P450 のうちの P450 2E1 がアルコール性肝障害で誘導されることがよく知られているが、今回のアレイの結果では P450 2E1 の発現は 2 倍程度も変化しておらず、むしろ他の P450 の発現がアルコールによって顕著に増加していた。アルコール処理によって、肝臓、特にミトコンドリア内のグルタチオンレベルが枯渇することが分かっているが、アレイの結果で glutathione S-transferase の発現が顕著に増加していることが確かめられ、このことがグルタチオン枯渇の一因となっていることが示唆された。この他、EGF receptor や脂肪酸代謝に関わる stearoyl-CoA desaturase などの酵素の発現がアルコールによって負の調節を受けることが示された。この遺伝子発現解析の結果、これまでにエタノールの影響を受けていると考えられていなかった遺伝子が新たにエタノールによって発現が変化することが示された。本研究によって、エタノールの作用メカニズムの知見の拡大、肝臓におけるエタノールの作用の新たな経路の示唆、肝臓学研究におけるマイクロアレイ遺伝子解析の有用性が示された。</p>	