

研究・調査報告書

報告書番号	担当
251	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳) Overexpression of aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) transgene prevents acetaldehyde-induced cell injury in human umbilical vein endothelial cells: role of ERK and p38 mitogen-activated protein kinase. アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ 2 遺伝子の大量発現はヒト臍帯静脈内皮細胞におけるアセトアルデヒド誘導性の細胞障害を抑制する: ERK と p38 mitogen-activated protein kinase の役割	
執筆者 Li SY, Gomelsky M, Duan J, Zhang Z, Gomelsky L, Zhang X, Epstein PN, Ren J.	
掲載誌 (番号又は発行年月日) J Biol Chem. 2004 Mar 19;279(12):11244-52.	
キーワード アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ 2、アポトーシス、活性酸素、	
要 旨 <p> エタノールの主要な代謝産物であるアセトアルデヒドはエタノールよりも毒性や反応性が強く、アルコール誘導性の組織や細胞における障害因子として報告されている。本研究ではアセトアルデヒドの代謝促進がアセトアルデヒド誘導性の酸化ストレスやアポトーシスに影響を与えるか否かについて検討した。体内のアセトアルデヒドを酢酸に変換する酵素であるヒトのアセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ 2 (ALDH2) をコードした遺伝子にトリ β アクチンプロモーターにつないだコンストラクトを人の臍帯静脈内皮細胞(HUVECs)にトランスフェクションした。ALDH2 のトランスフェクション効率は GFP を用いて ALDH2 酵素分析により確かめた。活性酸素種 (ROS) 生成はクロロメチル-2,7-ジクロロジヒドロフルオレセインジアセテートを用いて測定した。アポトーシスは 4,6-ジアミジノ-2-フェニルインドールアジヒドロクロライド蛍光顕微鏡、量的 DNA のフラグメント化、カスパーゼ 3 アッセイで測定した。アセトアルデヒド (0-20 μm) は ROS 生成を促進させ、HUVECs における時間、濃度依存的なアポトーシスを引き起こした。またこれはストレスシグナル分子 ERK1/2 と p38 mitogen-activated protein (MAP)キナーゼの活性化と関連していた。さらに、アセトアルデヒド誘導性の ROS の生成とアポトーシスの間には関連性が示された。また、アセトアルデヒド誘導性の ROS 生成とアポトーシス、ERK1/2 や p38MAP キナーゼの活性化は ALDH2 遺伝子導入や抗酸化物質 α トコフェロールにより阻害された。アセトアルデヒド誘導性のアポトーシスにおける ERK1/2 や p38MAP キナーゼの関連性は選択的なキナーゼインヒビター U0123, SB203580, SB202190 によっても確かめた。以上の結果は、アセトアルデヒドまたはアルコール誘導性の細胞障害の解毒や保護には ALDH2 酵素の治療薬としての可能性を示唆している。 </p>	