

研究・調査報告書

報告書番号	担当
259	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
Ethanol toxicity in pancreatic acinar cells: mediation by nonoxidative fatty acid metabolites. 膵臓腺房細胞におけるエタノールの毒性：非酸化的脂肪酸代謝産物による媒介	
執筆者	
Criddle DN, Raraty MG, Neoptolemos JP, Tepikin AV, Petersen OH, Sutton R.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Jul 20;101(29):10738-43.	
キーワード	
膵臓腺房細胞、エタノール、脂肪酸代謝産物、Ca ²⁺	
要 旨	
<p>過剰なエタノール摂取は急性膵臓炎を引き起こすなど、エタノールは膵臓に傷害をもたらすが、そのメカニズムは不明である。これまでに筆者らは細胞内の Ca²⁺濃度 ([Ca²⁺]_i) の持続的な上昇が膵臓腺房細胞に傷害をもたらすことを示している。近年、エタノール摂取後に膵臓にエタノールの非酸化的代謝産物である脂肪酸エチルエステルが高濃度に蓄積し、膵臓に傷害をもたらすことが明らかにされたが、その機構はまだ不明である。今回、筆者らは膵臓腺房細胞におけるエタノールやその代謝産物の Ca²⁺シグナルへの影響について検討を行った。エタノール (850mM まで) にさらしたほとんどの細胞が [Ca²⁺]_i の上昇はほとんど見られないか、まったく見られなかった (50mM 以下)。850mM のエタノールに細胞をさらし続けた場合、アセチルコリンが [Ca²⁺]_i の上昇を誘導し、アセチルコリン除去後は [Ca²⁺]_i が迅速に低い休止状態のレベルまで回復した。酸化的代謝産物であるアセトアルデヒド (5mM まで) の添加は細胞の [Ca²⁺]_i に何の影響も与えないことがわかり、一方、不飽和脂肪酸代謝産物であるパルミトレイン酸エチルエステル (10-100 μM、さらに 850mM のエタノールを添加) の添加は持続的で外部の Ca²⁺濃度依存的な [Ca²⁺]_i の増加を誘導し、細胞死を引き起こした。これらの作用は不飽和脂肪酸代謝産物であるアラキドン酸エチルエステルや炭素数が同じのそれぞれの飽和脂肪酸代謝産物であるパルミチン酸エチルエステルやアラキニン酸エチルエステル、脂肪酸であるパルミトレイン酸でも観察された。外部の Ca²⁺非存在下でアセチルコリン (10 μM) による小胞体からすべての Ca²⁺を放出させたり、Ca²⁺ポンプ特異的阻害剤である thapsigargin (2 μM) を処理することによって、このような Ca²⁺シグナルの発生が妨害される。以上より、非酸化的脂肪酸代謝産物はエタノールそれ自身よりも、[Ca²⁺]_i の顕著な増加を誘導し、膵臓腺房細胞で毒性を示すことがわかった。また、これらの化合物は小胞体からの Ca²⁺の放出によって作用することが示唆された。</p>	