

研究・調査報告書

報告書番号	担当
285	札幌医科大学医学部薬理学講座
題名 (原題/訳)	
<p>The effects of acetaldehyde in vitro on proteasome activities and its potential involvement after alcoholization of rats by inhalation of ethanol vapours.</p> <p>in vitro でのプロテオソーム活性に関するアセトアルデヒドの効果とエタノール蒸気の吸入によるラットのアルコール処置後の変化に関する可能性</p>	
執筆者	
Rouach H, Andraud E, Aufrere G, Beauge F.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Alcohol Alcohol. 40(5):359-366 (2005)	
キーワード	
アルコール、アセトアルデヒド、プロテオソーム、蛋白分解	
要旨	
<p>背景と目的: 慢性エタノール投与のいくつかのモデルでプロテオソーム活性の低下が生じることが示されている。この機序についてはまだ確かなものはない。本研究で我々は、プロテオソームについて、高血中アルコールレベル (BALs) や高アセトアルデヒドを生じる他のアルコール処置モデルで検討することと、in vitro でのアセトアルデヒドの効果について検討した。</p> <p>方法と結果: Wistar 系ラットにエタノール蒸気を慢性的に吸入させたモデルを用いて、有意な血中アセトアルデヒドレベルを生じる高い BALs (200 mg/dL) に到達することができた。4 週間のエタノール処置の後、CYP2E1 は増加したが、プロテオソーム活性の低下と共に高分子量のカルボニル化蛋白質が選択的に増加した際も、肝臓脂質過酸化は未変化のままであった。いくつかのアルデヒドはプロテオソーム機能を阻害することが知られている。我々は、アルコールの最初の代謝物であるアセトアルデヒドの効果について検討した。in vitro での細胞質の蛋白質へのアセトアルデヒドの結合は用量依存性にプロテオソームを阻害する。精製プロテオソームへ取り込まれたアセトアルデヒドもプロテオソーム活性の低下を示す。さらに、精製プロテオソームで、アセトアルデヒドを結合した蛋白質、例えばウシ血清アルブミン (BSA) は正常な BSA よりも分解されにくい。これらの知見は、もし多量に産生された場合、アセトアルデヒドはプロテオソーム活性を阻害する可能性があること、そしてアセトアルデヒドが結合した蛋白質の分解は減少することを示唆している。</p> <p>結論: 我々の研究は、アセトアルデヒド、それ自体がプロテオソーム活性を阻害することを初めて示した。この研究で使用した慢性 (エタノール) 吸入モデルは明らかな脂質過酸化を生じないことから、高 BALs やその結果としての高アセトアルデヒドレベルがプロテオソーム機能の障害とカルボニル化蛋白質の蓄積の原因であると示唆される。この初期の現象が (実験的) アルコール肝障害に関連すると考えられる。</p>	