

研究・調査報告書

報告書番号	担当
291	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
Possible metabolic pathways of ethanol responsible for oxidative DNA damage in human peripheral lymphocytes. ヒト末梢リンパ球での酸化的 DNA 損傷の原因となるエタノールの代謝経路	
執筆者	
Yan Y, Yang JY, Mou YH, Wang LH, Zhang H, Wu CF.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Alcohol Clin Exp Res. 35(1):1-9 (2011)	
キーワード	
エタノール、酸化ストレス、DNA 損傷、アルコール脱水素酵素、塩基除去修復機構	
要 旨	
<p>背景： 過度のエタノール乱用は臓器障害を引き起こす。しかし、ヒトの末梢リンパ球で過度の飲酒に酔って生じる遺伝毒性についての研究は殆ど行われていない。この研究の目的は、<i>in vitro</i> の系で、ヒト末梢リンパ球でエタノールによって生じる酸化的 DNA の損傷についてと、エタノールがリンパ球で代謝されること、さらに DNA 損傷の機序がエタノール代謝と関係しているかどうかについて検討することである。この研究では多量のエタノールを摂取した後に観察される血中濃度に相当する 50 mM と 100 mM のエタノール濃度を用いた。また、エタノールによる遺伝毒性についてより詳細に検討するため最大で 150 mM の濃度を用いた。さらに、DNA 修復過程についても検討を加えた。</p> <p>方法： 非喫煙者で飲酒をしていない提供者から末梢リンパ球を採取した。酸化的 DNA 損傷、ヒト末梢リンパ球でのエタノール代謝経路、DNA 自動修復過程に関与している修復系についてはそれぞれ、コメントアッセイ (DNA の一本鎖または二本鎖の切断量測定)、フローサイトメトリー、TOF-MS、RT-PCR、ウェスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果： 50、100、150 mM のエタノールは <i>in vitro</i> の系で末梢リンパ球の酸化的 DNA 損傷を生じ、このことと相関して DNA 酸化損傷マーカーである 8-OHdG や細胞内ヒドロキシラジカル、活性酸素種 (iROS) の生成増加が観察された。エタノールはアルコール脱水素酵素 1B (ADH1B) とアセトアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) の mRNA 発現レベルを増加させ、エタノールで生じる DNA 損傷は ADH1B や ALDH2 の阻害剤で抑制された。チロクローム P4502E1 (CYP2E1) の阻害剤はエタノールによる DNA 損傷を抑制せず、CYP2E1 の mRNA 発現もエタノールで変化しなかった。さらに、エタノール処理後、塩基除去修復機構での 2 つの重要な酵素である 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (OGG1) と X-ray repair cross-complementation group 1 (XRCC1) の転写レベルとタンパク質レベルでの増加が見られ、エタノールで生じたリンパ球の DNA 損傷は自動的に修復されると考えられた。</p> <p>結論： この研究では、これまであまり明白でなかったヒト末梢リンパ球でのエタノール代謝について、エタノールは末梢リンパ球で ADH1B/ALDH2 経路を介して代謝されることを直接的に示した。さらに、エタノールがヒト末梢リンパ球で酸化的 DNA 損傷を引き起こすことと、その機序には ADH1B と ALDH1 によるエタノールの代謝が関与していることが考えられた。また、エタノールによるヒト末梢リンパ球での DNA 損傷は、その塩基除去修復機構によって自動的に修復されるものと考えられた。</p>	