

研究・調査報告書

報告書番号	担当
398	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
Ethanol Enhances Hepatitis C Virus Replication through Lipid Metabolism and Elevated NADH/NAD ⁺ エタノールは脂質代謝と NADH/NAD ⁺ 上昇を通して C 型肝炎ウイルスの複製を促進する	
執筆者	
SERONELLO Scott, ITO Chieri, CHOI Jinah, WAKITA	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
<i>J Biol Chem</i> , Vol.285 No.2 Page.845-854 (2010.01.08)	
キーワード	
エタノール、脂質代謝、NADH/NAD ⁺ 、C 型肝炎ウイルス、複製	
要 旨	
<p>エタノールは患者において HCV 力価を上昇させ、レプリコン細胞において HCV RNA が増加することが示唆されており、このことは HCV 複製が増加することを示唆するが、そのメカニズムは不明である。本研究では、ヒト肝臓と同程度の CYP2E1 を発現するヒト肝臓腫瘍細胞 Huh7 を用い、毒性濃度以下の生理的濃度のエタノールで HCV 複製が促進されるかどうか検討を行った。ウイルスの RNA ゲノムの複製は遺伝子型 2a と 1b の両方とも影響があった。エタノール代謝の主要な産物であるアセトアルデヒドは同様に HCV 複製を生理的濃度で促進した。エタノールによる HCV 複製の促進は CYP2E1 やアルデヒド脱水素酵素の阻害によって抑制され、NADH/NAD⁺比の上昇が必要であった。さらに酢酸、イソプロピルアルコール、糖尿病で生じる濃度のアセトンで NADH/NAD⁺比の上昇を伴って HCV 複製が促進された。宿主のメバロン酸経路の lovastatin や fluvastatin による阻害、脂肪酸合成の 5-(tetradecyloxy)-2-furoic acid や cerulenin による阻害は顕著にエタノール、アセトアルデヒド、アセトン、酢酸による HCV 複製の促進を阻害したが、β-mercaptopropionic acid による β 酸化の阻害は HCV 複製を増加させた。エタノール、アセトアルデヒド、アセトン、酢酸は細胞内のコレステロール含量を増加させた。内因性または外因性の活性酸素種は以前、遺伝子型 1b で示された通り、2a でも HCV 複製を抑制した。以上より、酸化ストレスではなく、脂質代謝と細胞内の NADH/NAD⁺比の変化がエタノールによる HCV 複製の活性において重要な役割があると示唆された。</p>	