

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
400	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
Alcohol Disrupts Endoplasmic Reticulum Function and Protein Secretion in Hepatocytes 肝細胞でアルコールは小胞体機能とタンパク質分泌を混乱させる	
執筆者	
Deanna L. Howarth, Ana M. Vacaru, Orkhontuya Tsedensodnom, Elisabetta Mormone, Natalia Nieto, Lindsey M. Costantini, Erik L. Snapp and Kirsten C. Sadler	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Alcohol Clin Exp Res. 2012 Jan;36(1):14-23.	
キーワード	
アルコール、肝細胞、小胞体、タンパク質分泌	
要 旨	
<p>多くのアルコール中毒患者には、全身性の問題に関わる血清タンパク質欠乏がある。小胞体ストレス応答 (UPR) は小胞体のタンパク質フォールディング能力の不均衡によって誘導され、肝細胞においてアルコール性肝障害に関与する脂質蓄積や細胞死に関与する。本研究では、アルコールが肝細胞で小胞体構造、機能、UPR 活性化に与える影響について調べた。ヒトの cytochrome P450 2E1 とマウスのアルコール脱水素酵素 (VL-17A) を発現させた HepG2 細胞を 48 時間、50 及び 100mM エタノール存在下で処理した。また、受精後 4 日のゼブラフィッシュの幼生を 32 時間、350mM のエタノールにさらした。小胞体の形態を細胞では蛍光、ゼブラフィッシュでは透過電子顕微鏡で観察した。UPR の標的遺伝子の活性化は定量 PCR、<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション、ウエスタンブロッティングで調べた。主要な小胞体シャペロンである BIP の動きも調べた。VL-17A 細胞はアルコールを代謝したが、エタノール処理後の UPR 標的遺伝子の活性化はわずかであった。小胞体の断片化、クラウディング、アンフォールディングタンパク質の蓄積が観察され、アルコールは UPR の活性化なしに小胞体の機能障害を誘導することが示唆された。アルコールで処理したゼブラフィッシュは小胞体の穏やかな膨張、UPR の標的のうちのいくつかを誘導することがわかった。以上より、肝細胞でエタノール代謝が直接、小胞体構造と機能を損ねることが示唆された。</p>	