

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
434	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)	
<p>AMP-dependent kinase and autophagic flux are involved in aldehyde dehydrogenase-2-induced protection against cardiac toxicity of ethanol.</p> <p>エタノールの心毒性に対するアルデヒド脱水素酵素 2 の防御効果には AMP 依存性リン酸化酵素とオートファジー系が関与している</p>	
執筆者	
Ge W, Guo R, Ren J.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Free Radic Biol Med. 51(9):1736-1748 (2011)	
キーワード	
エタノール、ALDH2、心筋障害、オートファジー、AMPK、酸化ストレス	
要 旨	
<p>ミトコンドリアのアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) は、その詳細な機序は不明であるがエタノールの毒性を緩和する。本研究は、エタノールによって生じる心筋障害に対する ALDH2 の効果についてオートファジーに焦点を当てて検討した。野生型 (対照) FVB マウスと ALDH2 を過剰発現させたマウスに、3 日間エタノール (3 g/kg/日、腹腔内) を投与し、心臓の機械的機能を超音波心臓検査法と IonOptix 法で評価した。オートファジーの基本的な指標蛋白質や Akt、AMP 依存性リン酸化酵素 (AMPK)、mTOR の下流シグナルの変化についてはウェスタンブロットで検討した。</p> <p>エタノールの投与は、心室収縮末期容量や拡張末期径の増大、細胞短縮や細胞内 Ca<sup>2+</sup> 上昇の低下、心筋再伸展や細胞内 Ca<sup>2+</sup> 消失の遅延、筋小胞体カルシウムポンプでの Ca<sup>2+</sup> 取り込みの減少などが示すように心筋の形態や心筋機能に影響し、これらの変化は過剰発現させた ALDH2 で緩和された。エタノール投与はオートファジー関連タンパク質である Beclin、ATG7、LC3BII の発現と mTOR の脱リン酸化を増加し、エタノールによって心筋のオートファジーは促進された。エタノールによるオートファジーの促進を ALDH2 は抑制した。エタノールによる心筋での異常やアポトーシスは ALDH2 の刺激剤である Alda-1 や、オートファジー阻害剤の 3-MA、AMPK 阻害剤である Compound C で回復した。一方、オートファジー誘導剤ラパマイシン、AMPK 活性化剤 AICAR はエタノールで生じる細胞傷害と類似の変化を生じ、エタノールによる細胞傷害を増悪させた。エタノールは対照マウスで AMPK のリン酸化を亢進し、Akt のリン酸化を抑制したが、エタノールによるこれらの変化は ALDH2 発現心筋では見られなかった。さらに、エタノールで生じるオートファジーや心筋の機能的変化に対する Alda-1 の防御効果を AICAR は阻止した。H9c2 細胞でエタノールはオートファジーの活性化を表す LC3 の斑点形成を増加したが、この AICAR の効果は Alda-1 や 3-MA で遮断された。バフィロマイシン A1、E64D、ペプスタチン A でリソソームを阻害すると Alda-1 の効果は遮断されたが、エタノールによる LC3 斑点化は遮断されなかった。</p> <p>本研究の結果は、Akt や AMPK シグナル系やオートファジー系の調節を介したエタノール心毒性に対して、ALDH2 は防御的に働くことを示唆している。エタノールで生じる心筋機能障害に対して ALDH2 刺激剤などの ALDH2 を活性化する処置や AMPK 阻害剤、オートファジー阻害剤などの処置が有効であるものと考えられる。</p>	