

研究・調査報告書

報告書番号	担当
473	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
<p>Aldehyde dehydrogenase 2 knockout accentuates ethanol-induced cardiac depression: role of protein phosphatases.</p> <p>アルデヒド脱水素酵素 2 のノックアウトはエタノールによる心臓機能低下を増強する : タンパク質ホスファターゼの役割</p>	
執筆者	
Ma H, Yu L, Byra EA, Hu N, Kitagawa K, Nakayama KI, Kawamoto T, Ren J.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
<i>J Mol Cell Cardiol.</i> 2010 Aug;49(2):322-9.	
キーワード	
アルデヒド脱水素酵素 2、ノックアウトマウス、心臓機能低下、タンパク質ホスファターゼ	
要 旨	
<p>アルコール摂取はエタノールの毒性と主要な代謝産物であるアセトアルデヒドによる心筋収縮不全をもたらす。本研究では、ミトコンドリアのアルデヒド脱水素酵素-2 (ALDH2) ノックアウト (KO) の急性エタノール暴露による心筋細胞機能傷害への影響を調べた。野生型 (WT) と ALDH2 KO マウスに急性エタノール投与 (3g/kg i.p.) を行い、24 時間後に ionOptix edge detection system を用い、心筋細胞の収縮機能を評価した。また、ウエスタンブロット解析で ALDH2、タンパク質ホスファターゼ 2A (PP2A)、Akt やグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3β (GSK-3β) のリン酸化を調べた。この結果、ALDH2 KO ではエタノール摂取による心筋細胞でのアセトアルデヒドレベルの上昇が増加していた。エタノール暴露は心筋細胞の収縮機能を減少させ、これは ALDH2 KO で顕著であった。さらに <i>in vitro</i> で短期間、エタノールで心筋細胞をインキュベーションすることによって誘導される機械的欠陥は ALDH 阻害剤である cyanamide でより強化された。エタノール処理によって PP2A のアップレギュレーションが増加し、Akt と GSK-3β のリン酸化が弱められたが、これは ALDH2 KO で顕著であった。ALDH2 KO では、エタノールによるミトコンドリア膜電位の減少がさらに進んだ。以上より、ALDH2 欠損がエタノールによって誘導される心筋細胞機能の悪化を増長し、これはタンパク質ホスファターゼの発現の増加によって、Akt の活性化が抑制されてミトコンドリアの機能が損ねられたためと考えられた。</p>	