

研究・調査報告書

報告書番号	担当
608	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
<p>Mitochondria-targeted cytochrome P450 2E1 induces oxidative damage and augments alcohol-mediated oxidative stress.</p> <p>ミトコンドリアを標的とした cytochrome P450 2E1 が酸化的傷害を誘導し、アルコールによる酸化ストレスを増大させる</p>	
執筆者	
Bansal S, Liu CP, Sepuri NB, Anandatheerthavarada HK, Selvaraj V, Hoek J, Milne GL, Guengerich FP, Avadhani NG.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
<i>J Biol Chem.</i> 2010 Aug 6;285(32):24609-19.	
キーワード	
ミトコンドリア、ミクロソーム、cytochrome P450 2E1、アルコール、酸化ストレス	
要 旨	
<p>cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) はアルコール、アルデヒド、低分子量の発癌物質等の代謝に関わる。また糖尿病、肥満、癌、アルコール性肝障害などの疾患によっても誘導される。CYP2E1 は小胞体 (ミクロソーム) (mc CYP2E1) とミトコンドリア (mt CYP2E1) にターゲットされることが示されている。本研究では mt CYP2E1 または mc CYP2E1 を発現する安定な細胞株においてエタノールが誘導する酸化ストレスにおける mt CYP2E1 の役割について検討した。CYP2E1 の nascent protein の signal recognition particle への結合親和性を高めて小胞体へのターゲティングを優先的にさせた ER+変異タンパク質、また signal recognition particle への結合親和性を弱めてミトコンドリアへのターゲティングを弱めた Mt+、Mt++変異タンパク質を用いて解析を行った。この結果、ER+タンパク質を発現した細胞よりも Mt+、Mt++タンパク質を発現させた細胞で酸化ストレスの指標となる GSH 涸渇が高度に起こることがわかった。また、酸化ストレスの直接的な指標となる F₂-isoprostane の細胞レベルがエタノール処理後に Mt++細胞で顕著に上昇していた。酵母細胞で CYP2E1 Mt++タンパク質を発現させると野生型や ER+タンパク質に比べ、より深刻なミトコンドリア DNA 損傷や呼吸欠損が生じた。mt CYP2E1 を含むエタノールを摂取させたラット肝臓のミトコンドリアでより高度な F₂-isoprostane 産生が見られた。以上より、mt CYP2E1 が酸化ストレスを誘導し、アルコールによる細胞/組織損傷を増大させることが示唆された。</p>	