

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-530	12-209	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Additive effects of mitochondrion-targeted cytochrome CYP2E1 and alcohol toxicity on cytochrome c oxidase function and stability of respirasome complexes. チトクローム c オキシダーゼ機能と呼吸鎖複合体に対するミトコンドリア指向性チトクローム CYP2E1 とアルコール毒性の相加的効果		
執筆者		
Bansal S, Srinivasan S, Anandasadagopan S, Chowdhury AR, Selvaraj V, Kalyanaraman B, Joseph J, Avadhani NG.		
掲載誌		
J Biol Chem. 2012;287(19):15284-97.		
キーワード		
アルコール、ミトコンドリア、チトクローム CYP2E1、チトクローム c オキシダーゼ		
要 旨		
<p>目的:チトクローム CYP2E1 は様々な生体異物、化学物質、アルコールの代謝を触媒する。アルコール中毒とアルコール性肝障害での CYP2E1 の関与は知られているが、その詳細な機序や細胞内の標的は不明である。アルコールは還元酸素種(活性酸素種)の産生増加とGSHなどの細胞内抗酸化物質プールの減少によって酸化ストレスを生じる。我々はこれまでに、ミトコンドリア指向性 CYP2E1 がアルコールによる毒性を増強し、活性酸素種の産生増加と酸化ストレスを生じることを示した。この研究では、ミトコンドリアの呼吸鎖の末端酸化酵素であるチトクローム c オキシダーゼ (CcO) が CYP2E1 によるアルコール毒性の標的となるか検討した。</p> <p>方法:ミトコンドリアに特異的に局在するミトコンドリア指向性(Mt⁺) CYP2E1 を発現した COS-7 細胞と HepG2 細胞ならびにアルコール投与(2~10 週間)ラットの肝臓を用いた。COS-7 細胞と HepG2 細胞にはアルコールをそれぞれ 25-100 mM(2 日間)、300 mM(4 日間)処置した。</p> <p>結果:Mt⁺CYP2E1 を発現した COS-7 細胞と HepG2 細胞ならびにアルコール投与ラット肝臓で CcO 活性は低下し、タンパク質のカルボニル化が増加した。これに付随して、CcO 複合体の構成タンパク質である I、IVi1、Vb の定常レベルは低下した。また、ミトコンドリアの DNA 含量とミトコンドリア mRNA は減少した。これらの変化は、指向性のない CYP2E1 を発現させた細胞やマイクロゾーム指向性(ER⁺) CYP2E1 を発現させた細胞と比較して、Mt⁺CYP2E1 細胞で著明であった。さらに、ミトコンドリア特異的抗酸化物質であるユビキノール抱合化トリフェニルホスホニウやトリフェニルホスホニウ抱合化カルボキシプロキシル、あるいは CYP2E1 阻害剤のジアリルスルフィドは CcO 活性の低下と CcO 構成タンパク質の減少を阻止した。これは CcO 複合体への酸化的障害の減少によって生じていると考えられる。</p> <p>結論:CcO への障害と呼吸鎖複合体の解離がアルコールによる中毒で重大な意味を持ち、それらの障害はミトコンドリアの CYP2E1 によって増強される。CcO は呼吸鎖機能障害を生じるアルコールの毒性の直接的で即時な標的である。ミトコンドリア DNA の障害や mRNA レベルの変化は二次的な効果と思われる。ミトコンドリア指向性抗酸化物質や CYP2E1 阻害剤による障害の回復は、アルコール毒性と組織障害の治療法になることを示唆している。</p>		