

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-530	12-218	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
In vitro evidence for chronic alcohol and high glucose mediated increased oxidative stress and hepatotoxicity. 慢性的なアルコールと高グルコースが酸化ストレスと肝毒性を増加することの in vitro での証明		
執筆者		
Chandrasekaran K, Swaminathan K, Mathan Kumar S, Clemens DL, Dey A.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2012;36(6):1004-12.		
キーワード		
アルコール、高グルコース、アポトーシス、酸化ストレス、肝臓		
要旨		
<p>目的: 高血糖やアルコール依存症は肝機能障害を引き起こす。ミクロソーム酵素であるチトクローム P450 2E1 (CYP2E1) は高血糖あるいはアルコール依存症で上昇し、酸化ストレスの増加に関与している。エタノールは CYP2E1 の誘導物質であり、その酵素基質でもある。従って、CYP2E1 の誘導はエタノールによる酸化ストレスと毒性が発現する上で重要な要因となる。この研究では、アルコールと高レベルのグルコースが両方合わさった時、より重篤な酸化ストレスや毒性が生じるかどうか検討した。</p> <p>方法: エタノールの代謝酵素であるアルコール脱水素酵素 (ADH) と CYP2E1 を過剰発現させたヒト肝臓癌細胞由来 VL-17A 細胞を用いて、エタノールと高グルコースによる毒性について解析した。毒性は細胞生存率とアセトアルデヒド付加物形成量で、酸化ストレスは活性酸素種 (ROS) レベルとマロンジアルデヒド付加物形成で評価した。アポトーシスについては、カスパーゼ 3 活性、アネキシン V-プロピジウムヨウ素染色、ミトコンドリア膜電位変化を測定した。さらに、細胞生存率と ROS レベルに関する抗酸化物質 (N-アセチルシステイン、トロロクス) と ADH (4-メチルピラゾール) および CYP2E1 (硫化ジアリル) の阻害剤の効果について検討した。</p> <p>結果: VL-17A 細胞でエタノール (100 mM) と高グルコース (50 mM) を組み合わせた 72 時間の処置は、各々を単独で処置した場合よりも酸化ストレスと毒性での増強を示した。エタノールあるいは高グルコース単独の処置でアポトーシスが生じたが、両方の処置ではより高いレベルのアポトーシスがみられた。CYP2E1 のタンパク質発現は、エタノール+高グルコース、エタノール、高グルコースの順に増加した。さらに、抗酸化剤あるいは ADH と CYP2E1 阻害剤はエタノールと高グルコースで生じた酸化ストレスや毒性を効果的に減少させた。</p> <p>結論: アルコールと高グルコースを組み合わせた慢性的な処置は、VL-17A 細胞で各々を単独で処置した場合よりも高いレベルで酸化ストレスや毒性を生じた。エタノール代謝と高血糖は両方が組み合わせると単独での場合より重篤な肝障害を引き起こす。このことは糖尿病患者のアルコール摂取では、アルコールの重篤な有害効果が引き起こされることを警告するものである。</p>		