

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-530	12-225	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Role of Nrf2 in preventing ethanol-induced oxidative stress and lipidaccumulation. エタノールによる酸化ストレスと脂肪蓄積の阻止での Nrf2 の役割		
執筆者		
Wu KC, Liu J, Klaassen CD.		
掲載誌		
Toxicol Appl Pharmacol. 2012;262(3):321-9.		
キーワード		
エタノール、Nrf2、酸化ストレス、肝臓		
要 旨		
<p>目的: アルコール性肝障害では酸化ストレスと脂質の蓄積が重要な役割を果たしている。これまでに、核因子赤血球由来因子 2 (Nrf2) 活性化マウスの肝臓で、抗酸化防御に関係した遺伝子が誘導され、脂質生合成に関係する遺伝子発現は抑制されていることを示した。Nrf2 は転写因子で抗酸化遺伝子の発現を調節している。また、細胞質タンパク質である Kelch 様 ECH 結合タンパク質 1 (Keap1) は Nrf2 に結合してその機能を抑制している。この研究では、エタノールによって生じる肝機能変化で Nrf2 がどのような役割を果たしているか検討した。</p> <p>方法: Nrf2 欠損マウス、Keap1 欠損 (Keap1-KD) マウス、肝細胞 Keap1 欠損 (Keap1-HKO) マウスを用いた。Keap1-KD マウスと Keap1-HKO マウスでは、抑制性の Keap1 を欠損しているため、活性型の Nrf が豊富に存在している。マウスには経口的に 5 g/kg のエタノールを投与し、6 時間後に血液と肝臓を採取し酸化ストレスマーカー、トリグリセリド、ステロール調節因子結合タンパク質-1 (Srebp-1) の mRNA を測定した。</p> <p>結果: エタノールは Nrf2 欠損マウスと対照マウスで ALT と LDH、TBA 値を上昇したが、Keap1-KD マウスと Keap1-HKO マウスでの上昇はみられなかった。エタノールの投与で、Nrf2 欠損マウスのミトコンドリアの GSH 濃度は低下したが、Keap1-KD マウスと Keap1-HKO マウスでの低下はなかった。各々のマウスから調製した肝細胞の H₂DCFDA 染色で示される酸化ストレスでは、Nrf2 欠損マウスで酸化ストレスが高く、Keap1-KD マウスと Keap1-HKO マウスでは低かった。エタノールは Nrf2 欠損マウスの血清トリグリセリドと肝脂肪酸レベルを上昇したが、Keap1-KD マウスと Keap1-HKO マウスでの上昇の程度は低かった。さらに、脂質合成に関与する Srebp-1 の mRNA と核内タンパク質の発現は、Nrf2 の活性化程度に従って減少した。エタノールは Nrf2 欠損マウスの Srebp-1 mRNA 発現を誘導したが、Keap1-KD マウスと Keap1-HKO マウスでは変化なかった。</p> <p>結論: Nrf2 の活性化は、アルコールによる肝臓での酸化ストレスと遊離脂肪酸の蓄積を阻止した。この効果には、Nrf2 による抗酸化防御に関与する遺伝子の上昇と脂質生合成に関与する遺伝子の低下が関係している。</p>		