

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-530	12-227	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Ethanol induction of CYP2A5: role of CYP2E1-ROS-Nrf2 pathway. エタノールによる CYP2A5 の誘導: CYP2E1-ROS-Nrf2 経路		
執筆者		
Lu Y, Zhang XH, Cederbaum AI.		
掲載誌		
Toxicol Sci. 2012;128(2):427-38.		
キーワード		
エタノール、CYP2E1、CYP2A5、活性酸素種、Nrf2		
要 旨		
<p>目的: マウス CYP2A5 (ヒトでの相同分子種は CYP2A6) は生体にとって重要ないくつかの異物 (ニコチン、クマリン、コチニン (ニコチン代謝産物)、テストステロン、アフラトキシン B1、ニトロソアミン) を代謝する。CYP2A5 は気道、肝臓、腎臓で多く発現している。これまでに、エタノールがマウスで CYP2A5 を誘導すること、このエタノールによる誘導は CYP2E1 に依存していることが示されている。エタノールが CYP2E1 を誘導することが報告されているが、液体飼料を使った慢性エタノール摂取モデルマウスでの CYP2E1 の誘導の程度は低く、CYP2A5 との関係も良く分かっていない。この研究では、エタノールを液体飼料で慢性的に投与するマウスモデルで、CYP2E1 に依存した CYP2A5 の誘導の機序について検討した。</p> <p>方法: CYP2E1 欠損 (Cyp2e1^{-/-}) マウス、CYP2A5 欠損 (Cyp2a5^{-/-}) マウス、ヒト CYP2E1 導入 (Cyp2e1^{-/-}KI) マウス、対照 (WT) マウスを使用した。一部の実験では、核因子赤血球由来因子 2 欠損 (Nrf2^{-/-}) マウスを用いた。エタノールはマウスへ液体飼料として 3 週間投与し、肝臓の CYP2E1 と CYP2A5、Nrf2 のタンパク質および mRNA の発現を解析した。</p> <p>結果: 慢性エタノール摂取によって、CYP2E1 が WT マウスと Cyp2a5^{-/-} マウスで同程度に誘導され、このことはエタノールによる CYP2E1 の誘導は CYP2A5 に依存していないことを示唆している。Cyp2a5^{-/-} マウスのミクロソームでのエタノールの酸化は WT マウスより約 25% 低かった。このことは、CYP2E1 と比較してその程度は低い CYP2A5 がエタノールを酸化することを示している。Cyp2e1^{-/-}KI マウスで CYP2A5 はエタノールで誘導されたが、Cyp2e1^{-/-} マウスでは誘導されなかった。Cyp2e1^{-/-}KI マウスではエタノールによって Nrf2 が誘導されたが、Cyp2e1^{-/-} マウスでは誘導されなかった。Nrf2^{-/-} マウスでのエタノールによる CYP2A5 の誘導は WT マウスと比較して低かったが、エタノールによる CYP2E1 の誘導は WT マウスと Nrf2^{-/-} マウスで同程度に生じた。抗酸化剤 (N-アセチル-システイン、ビタミン C) は WT マウスと Cyp2e1^{-/-}KI マウスで、エタノールによる酸化ストレスと CYP2A5 および Nrf2 の誘導を抑制したが、CYP2E1 の誘導には影響なかった。</p> <p>結論: エタノールによって CYP2E1 の誘導を介して生じる酸化ストレスは Nrf2 の活性を増強し、そしてそのことでエタノールによる CYP2A5 の誘導が制御されている。慢性的にエタノールを投与されたマウスでは、エタノールによる CYP2A5 の誘導が Nrf2 で調節されており、その機序がエタノールで生じる脂肪肝の防御に働いている。</p>		