

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-530	12-243	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Hepatic mitochondrial dysfunction induced by fatty acids and ethanol. 脂肪酸とエタノールによる肝ミトコンドリアの機能障害		
執筆者		
Gyamfi D, Everitt HE, Tewfik I, Clemens DL, Patel VB.		
掲載誌		
Free Radic Biol Med. 2012;53(11):2131-45.		
キーワード		
アルコール、アルコール性脂肪肝、ミトコンドリア、脂肪酸		
要 旨		
<p>目的:ミトコンドリア機能の変化を理解することは、アルコール性脂肪肝の病理として重要であるが、まだ不明な点が残されている。この観点から、脂肪性肝疾患や肥満への関与が知られている脂肪酸のミトコンドリア機能調節での役割を明らかにする必要がある。この研究は、単離したミトコンドリアあるいはヒト肝細胞癌株化細胞 VA-13 細胞(アルコール脱水素酵素を十分量発現している HepG2 細胞)を用いて <i>in vitro</i> で、肝ミトコンドリア機能に与える飽和脂肪酸(パルミチン酸)ならびに不飽和脂肪酸(アラキドン酸)、あるいは、それらとエタノールの同時曝露による影響について検討した。</p> <p>方法:ミトコンドリアの呼吸活性は、ポーラログラフ法で測定した。ミトコンドリア機能は、LDH 活性、細胞内トリグリセリド量および ATP 量、ミトコンドリア膜電位、活性酸素種(ROS)を測定して解析した。</p> <p>結果:肝ミトコンドリアや VA-13 細胞に、パルミチン酸あるいはアラキドン酸(1-160 μM)をエタノールが存在(100 mM)または不在の状態に24時間処置した。パルミチン酸とアラキドン酸は両者ともにミトコンドリアの State 3 呼吸能を濃度依存的に低下させ、この作用はそのイオノフォア活性によると思われる。パルミチン酸とアラキドン酸の処置で、ミトコンドリアでの ROS 産生はロテノン(複合体 I 阻害剤)の存在下で著しく増加し、その増加の程度はパルミチン酸よりもアラキドン酸で顕著であった。VA-13 細胞では、エタノール単独あるいは両脂肪酸の処置でミトコンドリア膜電位、細胞内 ATP 量、脂肪産生は低下した。ROS 産生はパルミチン酸で 39%増加したが、アラキドン酸はそれ以上(110%)の増加を生じた。一方、エタノールの存在下では、エタノールで生じたミトコンドリア膜電位と細胞内 ATP 含量での低下や脂肪形成の増加がアラキドン酸やパルミチン酸でさらに亢進した。亢進の程度はアラキドン酸処置で大きく、LDH 活性を指標とした細胞毒性の程度と相関していた。</p> <p>結論:この研究結果は、不飽和脂肪酸(この研究ではアラキドン酸)がミトコンドリアの機能障害を生じ、この効果はエタノールの代謝によって増悪することを示している。対照的に、飽和脂肪酸(この研究ではパルミチン酸)がミトコンドリア機能に与える影響はエタノールの存在下でも軽度である。脂肪酸で生じるミトコンドリア機能の障害には、ミトコンドリア複合体 I と III への阻害効果に関係していると思われる。脂肪酸は、アルコール性脂肪肝が進展する際のミトコンドリアの機能障害を増悪することが確認された。</p>		