

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-520	13-221	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Role for intestinal CYP2E1 in alcohol-induced circadian gene-mediated intestinal hyperpermeability. 概日性遺伝子が仲介するアルコールによる腸透過性亢進における CYP2E1 の役割		
執筆者		
Forsyth CB, Voigt RM, Shaikh M, Tang Y, Cederbaum AI, Turek FW, Keshavarzian A.		
掲載誌		
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013 ;305(2):G185-95. doi: 10.1152/ajpgi.00354.2012.		
キーワード		PMID:
エタノール、酸化ストレス、クロック遺伝子、CYP2E1		23660503
要旨		
<p>目的:以前、アルコールが、酸化還元感受性概日リズム時計タンパク質 CLOCK と PER2 の発現を誘導することによって、Caco-2 腸上皮細胞単層の透過性を上昇すること、ならびに CLOCK と PER2 はアルコールによる透過性亢進に必須なタンパク質であることを示した。本研究は、アルコールによる概日リズム遺伝子の発現変化に、腸管チトクローム P450 亜型 2E1 (CYP2E1) によるアルコールの代謝が関係するかどうか検証した。</p> <p>方法:Caco-2 腸管上皮細胞にアルコール(0.4%、4時間)を処置して、CYP2E1 タンパク質と mRNA の発現、活性を測定した。siRNA (発現抑制干渉 RNA) 処置で Caco-2 細胞の CYP2E1 発現を阻害し、アルコールによる透過性亢進、CLOCK および PER2 タンパク質発現を測定した。Caco-2 を抗酸化剤 N-アセチルシステイン (NAC) の存在または非存在下で H₂O₂ (0.5 mM、2時間) を処置して CLOCK と PER2 のタンパク質を測定した。アルコール負荷マウス(アルコール液体飼料、8週間)から採取した大腸での Cyp2e1 タンパク質と mRNA を測定した。</p> <p>結果:アルコールは Caco-2 細胞で、CYP2E1 タンパク質を 93%、酵素活性を 69% 上昇した。マウスへの in vivo アルコール負荷で、大腸 CYP2E1 タンパク質は 73% 上昇した。一方、Cyp2e1 の mRNA レベルは、Caco-2 細胞の in vitro でのアルコール処置あるいはマウスへのアルコール負荷(大腸)で変化なかった。Caco-2 細胞での siRNA による CYP2E1 発現抑制で、アルコールでの透過性亢進と CLOCK と PER2 タンパク質の誘導は阻止された。アルコールあるいは H₂O₂ による CLOCK と PER2 の増加は NAC の処置で有意に阻害された。</p> <p>結論:本研究の結果は、アルコールによる腸透過性亢進で腸 CYP2E1 が果たしている新たな役割について示した。腸透過性の亢進は、CYP2E1 に依存した酸化ストレスの誘導と概日リズム時計タンパク質である CLOCK と PER2 の発現増強が機序となっている。</p>		