

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-500	13-255	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>Activation of the epithelial-to-mesenchymal transition factor Snail mediates acetaldehyde-induced intestinal epithelial barrier disruption.</p> <p>上皮間葉移行転写因子 Snail の活性化はアセトアルデヒドによる腸管上皮バリアの障害に関与している</p>		
執筆者		
Elamin E, Masclee A, Troost F, Dekker J, Jonkers D.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2014; 38(2):344-53. doi: 10.1111/acer.12234.		
キーワード		PMID:
アセトアルデヒド、活性酸素種、腸管透過性、Caco-2 細胞		24033729
要旨		
<p>目的:アセトアルデヒド(AcH)は変異原性を有し、エタノール摂取後、結腸管腔で高濃度となって小腸バリアの障害を生じ、結腸直腸がんなどの進行性がん発症の危険性を上昇させることに関連している。傍細胞上皮性バリアは、クローディン、オクルーディン、ZO-1 などから成るタイトジャンクション(TJ)によって維持されている。さらに、上皮細胞での TJ の構築には、E-カドヘリンと β-カテニンから成る接着結合(AJ)の形成が必要とされる。上皮間葉移行の転写因子である Snail は、TJ タンパク質と AJ タンパク質の発現を抑制して上皮構造の障害を生じ、がんの進展や転移を引き起こす。長期のエタノール乱用で AcH 濃度が上昇する大腸で Snail の発現が増加することが知られているが、AcH による腸管上皮 TJ の障害における Snail の役割は分かっていない。本研究は、AcH による腸管バリア機能や TJ と AJ の構造の変化に Snail の活性化が関係しているかどうか、さらに酸化ストレスの関与があるかどうか検討した。</p> <p>方法:単層培養 Caco-2 細胞を使用した。Caco-2 細胞に頂端側から AcH(25 μM)と L-システイン(100 μM)を曝露した。活性酸素種(ROS)産生と Snail の活性化は ELISA と免疫蛍光法で測定した。傍細胞透過性、タンパク質局在、ZO-1、オクルーディン、E-カドヘリン、β-カテニンは、それぞれ、経上皮電気抵抗(TEER)、FITC-D4、免疫蛍光法、ELISA 法で測定した。また、Snail の機能抑制には siRNA を用いた。</p> <p>結果:Caco-2 細胞への AcH の曝露で、ROS の産生と、ROS 依存性の Snail リン酸化が上昇した。AcH は傍細胞透過性を亢進し、TJ と AJ の局在の変化とタンパク質レベルの低下が認められた。AcH によるこれらの変化は ROS 阻害剤である L-システインの添加で抑制された。siRNA による Snail の発現抑制は、AcH で生じた TJ と AJ の局在変化とタンパク質の減少を抑制し、バリア機能を障害を改善した。</p> <p>結論:本研究の結果は、AcH による TJ と AJ に対する有害な効果や腸バリア機能の障害には、ROS が関連する Snail のリン酸化が関与しているという新たな機序を示している。この機序の検証は、AcH による腸管バリアの障害や、結果として生じる肝障害を阻止する新たな治療標的を提示するものである。</p>		