

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-310	B-900	14-225	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
Autophagy and mitochondrial alterations in human retinal pigment epithelial cells induced by ethanol: implications of 4-hydroxy-nonenal. エタノールによるヒト網膜色素上皮細胞のオートファジーとミトコンドリアの変化:4-ヒドロキシ-ノネナールの関連			
<b>執筆者</b>			
Flores-Bellver M, Bonet-Ponce L, Barcia JM, Garcia-Verdugo JM, Martinez-Gil N, Saez-Atienzar S, Sancho-Pelluz J, Jordan J, Galindo MF, Romero FJ.			
<b>掲載誌</b>			
Cell Death Dis. 2014; 5:e1328. doi: 10.1038/cddis.2014.288.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
エタノール、酸化ストレス、アグリソーム、4-ヒドロキシ-ノネナール、オートファジー、ミトコンドリア			25032851
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 網膜色素上皮細胞は、その部位と代謝から網膜の生理および病態生理で重要な役割を果たしている。いくつかの網膜疾患の発症機序には酸化的障害が関与している。エタノール代謝の副産物として活性酸素種(ROS)があり、エタノールによる神経組織の形態的、生理的変化の多くは ROS によるものと考えられている。一方、酸化ストレスを介した不飽和脂肪酸の過酸化によって生成する 4-ヒドロキシアルケンが、いくつかの疾患の発症と進展に関与していることが示されており、4-ヒドロキシアルケンのなかで4-ヒドロキシ-ノネナール(4-HNE)は ARPE-19 細胞のアポトーシスを生じ、タンパク付加体を形成し、アグリソーム[不要なタンパク質の細胞内凝集体]の形成を生じる。アルコール依存症患者の肝臓で4-HNEアグリソームの形成が認められているが、エタノール曝露と疾患との関連はよく分かっていない。また、細胞では、障害された細胞内小器官、タンパク質、細胞壊死組織片を分解する異化過程としてオートファジーがあり、細胞の防御的効果を発揮することが示されている。本研究は、ヒト網膜色素上皮細胞系の APRE-19 細胞をモデルにエタノールによる酸化ストレスやアグリソーム形成とオートファジーとの関連について検証した。</p> <p><b>方法:</b> ヒト網膜色素上皮細胞系の APRE-19 細胞を使用した。エタノールは 200~600 mM を 24 時間処置した。ミトコンドリアの活性は、MTT 試験で解析した。また、エタノール曝露による細胞の脂質過酸化、ROS レベル、アポトーシス、オートファジー活性の変化を解析した。</p> <p><b>結果:</b> エタノール処置は、濃度依存的に APRE-19 細胞のオートファジー活性を増加した。ミトコンドリアの形態はエタノール曝露によって変化し、ミトコンドリアの分裂が上昇した。また、エタノール処置で、ROS 産生が増加し、4-HNE 脂質過酸化産物の蓄積がみられ、その構造的特徴からアグリソームであることが確認された。また、エタノール曝露 APRE-19 細胞へのオートファジー阻害剤 3-メチルアデニン処置で、細胞のアポトーシスは増加した。</p> <p><b>結論:</b> オートファジーは、断片化されたミトコンドリアと 4-HNE アグリソームを分解することで ARPE-19 細胞のエタノールによる障害に対して細胞保護的役割を果たしている。本研究は、ヒト網膜色素上皮細胞のオートファジーは、エタノールで生じる酸化ストレスに対して防御効果について示した。オートファジーの細胞防御的役割は、他の状態や疾患でも関係していると考えられる。</p>			