

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-900	14-228	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b> Acute alcohol modulates cardiac function as PI3K/Akt regulates oxidative stress. 急性アルコール投与は PI3K/AKT による酸化ストレスの調節を通じて心臓機能に影響する			
<b>執筆者</b> Umoh NA, Walker RK, Al-Rubaiee M, Jeffress MA, Haddad GE.			
<b>掲載誌</b> Alcohol Clin Exp Res. 2014; 38(7):1847-64. doi: 10.1111/acer.12459.			
<b>キーワード</b> アルコール、PI3K、Akt、酸化ストレス、心臓機能			<b>PMID:</b> 24962888
<b>要旨</b> <p><b>目的:</b> アルコール乱用の心筋に対する臨床的徴候は、心臓障害の進展に伴った収縮力不全である。低用量のアルコール消費は、心血管系疾患発症の危険性を低下させる。アルコール性心筋症や低用量アルコールの心血管系に対する有益な効果に関していくつかの仮説が提唱されているが、正確な機序とその介在因子についてはほとんど分かっていない。抗アポトーシス経路は、PI3K/Akt によって亢進される。本研究は、PI3K/Akt による酸化ストレスの制御が、急性アルコール曝露による心臓機能の転帰で重要な役割を果たしているという仮説について検証した。</p> <p><b>方法:</b> Sprague-Dawley ラットを使用した。心臓組織を 12 週齢のラットから調製した。PI3K/Akt の活性化因子 (IGF-1 0.1 mM または PI3K の恒常的活性化体 Ad.BD110 の形質導入) あるいは阻害因子 (LY294002 1 mM または Akt-negative construct の Ad.Akt(K179M) の形質導入) の存在及び非存在下で、ラット心臓組織と心筋細胞に、低用量 (LA: 5 mM)、中用量 (MA: 25 mM)、高用量 (HA: 100 mM) のエタノールを曝露し、Akt 活性と発現、酸化ストレスを評価した。mRNA は定量 RT-PCR 法で、タンパク質発現はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> 急性 LA エタノール曝露は、Akt、スーパーオキシドディスムターゼ (SOD-3)、NFκB、ERK1、p38MAPK の遺伝子発現を減少させた。急性 HA 曝露では SOD-3 と NFκB でのみ発現が増加した。これらのエタノールの効果は、Ad.Akt(K179M) で阻害され、Ad.BD110 で増強された。並行して、LA では Akt 活性が低下し、この低下は IGF-1 処置で回復し、一方、HA では亢進したが、この亢進は Ad.Akt(K179M) で抑制された。また、LA はカスパーゼ 3/7 活性と酸化ストレスを低下させたが、Ad.Akt(K179M) はこれを阻害した。HA はカスパーゼ 3/7 活性と酸化ストレスを増加し、Ad.Akt(K179M) はこれを増強した。PI3K/Akt を活性化する処置 (IGF-1、Ad.BD110) は、LA と HA に関して、PI3K/Akt の阻害で得られた結果とは反対の結果を示した。心臓機能の解析では、急性 LA は、主として一回拍出量の増加によって心拍出量と駆出率を改善した。これには、収縮終期圧・容量関係と前負荷動員一回仕事量での増加が伴っていた。HA では、LA と反対の結果が得られた。LA と HA の in vivo での機能的効果は LY294002 で減弱され、IGF-1 で増強された。</p> <p><b>結論:</b> 急性 LA および HA 処置は、酸化ストレスの制御における PI3K/Akt 系の中心的な役割を通じて、LA の有益効果と HA の有害効果という心臓機能に反対の影響を及ぼしていることが示唆される。</p>			