

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-100	B-900	14-251	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
High-dose alcohol induces reactive oxygen species-mediated apoptosis via PKC-β/p66Shc in mouse primary cardiomyocytes. マウス初代培養心筋細胞で高用量のアルコールは PKC-β/p66Shc を介した活性酸素種によるアポトーシスを生じる			
<b>執筆者</b>			
Wang Y, Zhao J, Yang W, Bi Y, Chi J, Tian , Li W.			
<b>掲載誌</b>			
Biochem Biophys Res Commun. 2015; 456(2):656-61. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.12.012.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール性心筋症、アポトーシス、活性酸素種(ROS)、PKC-β、p66Shc			25499814
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 長期に渡る高用量のアルコール消費は、心不全を生じるアルコール性心筋症 (ACM) の危険因子である。ACM は左心室拡張が特徴の心筋障害であり、この疾病の病理には心筋細胞のアポトーシスが関与しており、高用量のアルコール消費者では心筋細胞のアポトーシスが生じている。また、近年の研究から、アルコールによる心筋細胞のアポトーシスには、活性酸素種 (ROS) による酸化ストレスが関与していることが示唆されている。ROS の産生には、アダプタータンパク質 p66Shc、プロテインキナーゼ C-β (PKC-β)、プロリン異性化酵素 Pin1 などの分子種が関係していることが知られている。しかし、アルコールが ROS 産生に影響を与え、最終的にアポトーシスを生じる機序は不明である。本研究は、これらの点について、マウスの初代培養心筋細胞を用いて検討した。</p> <p><b>方法:</b> 新生仔マウスから調製した初代培養心筋細胞を用い、アルコール (50、100、200 mM) を 24 時間処置して、ミトコンドリアの機能 (ミトコンドリア膜電位) と ROS レベル、細胞アポトーシス、関連タンパク質レベル (ウエスタンブロット法、RT-PCR 法) を測定した。また、一部の実験では RNA 干渉法で p66Shc の発現抑制を行った。</p> <p><b>結果:</b> 心筋細胞へのアルコール処置で、アルコールの用量依存性に p66Shc のリン酸化が亢進し、この増加と並行して ROS 産生と細胞アポトーシスが増加した。さらに、アルコール曝露によってミトコンドリア機能の障害 (膜電位の消失とチトクローム C の遊離) が生じた。また、アルコールは、ROS 産生系の活性化を反映してリン酸化 p66Shc と Pin1 との相互作用を亢進した。アルコールで生じたこれらの変化は、RNA 干渉による p66Shc の欠損あるいは阻害薬 (Ly333531) による PKC-β の抑制で回復し、アルコールによる心筋細胞でのアポトーシスも抑制された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、アルコールによる心筋細胞アポトーシスは、PKC-β と Pin1 が関与する ROS 産生系によって生じていることを示している。アルコール曝露によるミトコンドリア ROS 産生の亢進はミトコンドリア機能障害を生じ、アポトーシスを導く。また、これらの結果は、アルコールによる心筋細胞アポトーシスは、酸化ストレスの阻止や p66Shc の抑制によってを防御することができる可能性を示し、ACM の治療標的として重要であると考えられる。</p>			