

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	17-223	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Impairment of Akt activity by CYP2E1 mediated oxidative stress is involved in chronic ethanol-induced fatty liver. CYP2E1 仲介性酸化ストレスによる Akt 活性の障害が慢性エタノールによる脂肪肝に關与している		
執筆者		
Zeng T, Zhang CL, Zhao N, Guan MJ, Xiao M, Yang R, Zhao XL, Yu LH, Zhu ZP, Xie KQ.		
掲載誌		
Redox Biol. 2017; 14:295-304. doi: 10.1016/j.redox.2017.09.018.		
キーワード		PMID:
アルコール性脂肪肝、プロテインキナーゼ B (Akt)、チトクローム P450 2E1、酸化ストレス、インスリン様成長因子-1 (IGF-1)		28987868
要旨		
<p>目的: プロテインキナーゼ B (PKB/Akt) は、脂質の恒常性調節で重要な働きをしていて、Akt 活性の障害が非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の発症に關与している。このことから、アルコール性脂肪肝 (AFL) の病因への Akt の關与について検討する必要がある。チトクローム P450 2E1 (CYP2E1) は、多くの内因性および外因性物質の代謝に關与していて、AFL 発症の病因として役割を果たしている。CYP2E1 の活性化で活性酸素種 (ROS) が多量に產生される。ROS は、多価不飽和脂肪酸の自己触媒的分解を生じ、4-ヒドロキシノネナール (4-HNE) のような親電子的なアルデヒドが產生される。さらに、エタノールで誘導される 4-HNE による肝細胞タンパク質の修飾で正常な酵素機能が阻害される。しかし、CYP2E1 の活性化と肝での脂肪蓄積で作動している機序は完全には理解されていない。本研究は、AFL での CYP2E1 と Akt との相互作用について検討した。</p> <p>方法: KM マウス [ヒト個体產生マウス] と HepG2 細胞を用いた。マウスでの慢性 AFL は、エタノール (5%) を Lieber-DeCarli 液体飼料で 4 週間投与して作成した。HepG2 細胞はレンチウイルスベクターを用いて CYP2E1 を発現させて使用した (CYP2E1-HepG2)。肝脂質過酸化はチオバルビツール酸反応物質法 [MDA 產生が指標] で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。肝組織の検討は、免疫組織化学的に行った。</p> <p>結果: 慢性エタノール投与 (CEB) で肝脂肪変性が生じ、これには肝 Akt スレオニン (Thr) 308 のリン酸化の減少が伴っていた。CEB は PI3K [PKD-1 による Akt Thr308 のリン酸化を誘導する] と PTEN [Akt 活性を抑制する] のタンパク質レベルには影響せず、PDK-1 [Akt Thr308 をリン酸化する] タンパク質をわずかに減少させた。このことは、Akt リン酸の低下は、他の機序によるものであることを示している。CEB は、MDA と 4-HNE-Akt 付加物を増加し、この増加は CYP2E1 阻害剤クロルメチアゾールで阻害された。N-アセチル-L-システイン (NAC) は CEB で肝脂質蓄積と Akt リン酸化の低下を抑制した。HepG2 細胞での <i>in vitro</i> の実験で、CEB による Akt のリン酸化は CYP2E1-HepG2 細胞で抑制された。また、対照細胞の 4-HNE 処置で Akt Thr308 リン酸化は減少した。マウスへの IGF-1 投与による Akt の活性化は、CEB による脂肪肝を改善した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、CYP2E1 が誘導する酸化ストレスが、Akt リン酸化のエタノールによる抑制の原因であることを示唆している。肝 Akt の薬理的調節は AFL の効果的治療になる。</p>		