

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
292	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
Possible metabolic pathways of ethanol responsible for oxidative DNA damage in human peripheral lymphocytes. ヒト末梢リンパ球における酸化了的 DNA 傷害の原因となりうるエタノール代謝経路	
執筆者	
Yan Y, Yang JY, Mou YH, Wang LH, Zhang H, Wu CF.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
<i>Alcohol Clin Exp Res.</i> 2011 Jan;35(1):1-9.	
キーワード	
末梢リンパ球、酸化了的 DNA 傷害、エタノール代謝	
要 旨	
<p>エタノール濫用、特に大量飲酒はヒトの臓器に対して有害である。大量飲酒下、ヒト末梢リンパ球でエタノールによって誘導される遺伝毒性についてはほとんど研究がない。本研究の目的は <i>in vitro</i> のヒト末梢リンパ球でエタノールによって誘導される酸化了的 DNA 損傷とエタノール代謝に関連するそのメカニズムを調べることである。本研究で調べたエタノール濃度は 50 及び 100 mM であり大量飲酒後の血中エタノール濃度と同程度である。調べた最大濃度は 150 mM であるが、このような高濃度ではほとんどのヒトが死に至り、大量飲酒で見られる典型的な血中アルコール濃度とは言えない。末梢リンパ球は非喫煙者で非飲酒者であるドナーから単離した。酸化了的 DNA 損傷、エタノール代謝経路、DNA 自己修復過程に関わる修復システムをコメントアッセイ、フローサイトメトリー、TOF-MS、RT-PCR、ウエスタンブロッティングで調べた。ヒトの末梢リンパ球でエタノール 50、100、150 mM で顕著に酸化了的 DNA 損傷が誘導され、8-OHdG、細胞内のヒドロキシラジカル、活性酸素種の生成も並行して増加した。エタノールによって誘導される DNA 損傷はアルコール脱水素酵素 1B やアセトアルデヒド脱水素酵素 2 阻害剤によって弱められ、エタノールによってアルコール脱水素酵素 1B やアセトアルデヒド脱水素酵素 2 の mRNA 発現レベルが上昇した。P450 2E1 (CYP2E1) 阻害剤はエタノール誘導性的 DNA 損傷には影響を及ぼさず、エタノールは CYP2E1 の mRNA 発現に影響を与えなかった。8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (OGG1)、base excision repair (BER) システムの X-ray repair cross-complementation group 1 (XRCC1) 及び 2、コア酵素の発現が転写及びタンパク質レベルの両方で上昇しており、エタノール処理後にエタノール誘導性的 DNA 損傷がリンパ球によって自己修復される可能性があるかと予想された。</p>	