

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
484	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
Alcohol dehydrogenase accentuates ethanol-induced myocardial dysfunction and mitochondrial damage in mice: role of mitochondrial death pathway. マウスにおいて、アルコール脱水素酵素はエタノールによって誘導される心筋機能障害とミトコンドリアのダメージを強める：ミトコンドリアの death pathway の役割	
執筆者	
Guo R, Ren J.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
PLoS One. 2010 Jan 18;5(1):e8757.	
キーワード	
アルコール脱水素酵素、マウス、エタノール、心筋機能障害、ミトコンドリア	
要 旨	
<p>大量飲酒とアルコール毒性はしばしば心筋機能障害と関連があり、エタノール代謝産物であるアセトアルデヒドの蓄積によるものと予想されるが、そのメカニズムについては不明である。本研究では、心臓特異的にアルコール脱水素酵素 (ADH) を大量発現させたげっ歯類モデルを用い、心筋の収縮性、ミトコンドリアの機能とアポトーシスへのエタノール代謝の影響を調べた。マウスにエタノール (3 g/kg) を3日間、腹腔内投与して試験を行った。エタノールは心筋の収縮性を減少させ、心筋細胞を拡張し、ミトコンドリアのダメージとアポトーシスを促進した。この影響はADHトランスジェーンによって大きくなった。ミトコンドリアの機能障害はミトコンドリアの膜電位の減少とスーパーオキシドアニオンラジカルの蓄積によって示されるが、ADHはミトコンドリアの機能障害を悪化させた。エタノール処理したマウスの心筋では、BaxとCaspase-3の発現が促進され、Bcl-2の発現が減少していた。エタノールによって誘導されるミトコンドリアのデスドメインの構成要素である pro-caspase-9と細胞質のチトクロームCの発現が増加するが、ADHはさらに発現を促進した。一方、エタノールとADHはANP、トータルの pro-caspase-9、トータル及び細胞質の pro-caspase-8、TNF-<math>\alpha</math>、Fas受容体、FasL、細胞質のAIFには影響を与えなかった。以上より、ADHの大量発現は急性的なエタノール暴露後にアセトアルデヒド産生を促進し、エタノールによって誘導される心筋収縮機能障害、心筋拡大、ミトコンドリアのダメージとアポトーシスを促進することがわかった。エタノールによって誘導される心筋の機能障害はミトコンドリアのアポトーシス経路を介しており、ADHが重要な役割を果たしている。</p>	