

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	13-211	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Susceptibility of L-FABP ^{-/-} mice to oxidative stress in early-stage alcoholic liver. 肝-脂肪酸結合タンパク質(L-FABP)欠損マウスのアルコール性肝障害初期段階の肝臓における酸化ストレスに対する感受性		
執筆者		
Smathers RL, Galligan JJ, Shearn CT, Fritz KS, Mercer K, Ronis M, Orlicky DJ, Davidson NO, Petersen DR.		
掲載誌		
J Lipid Res. 2013 ;54(5):1335-45. doi: 10.1194/jlr.M034892.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝障害、肝-脂肪酸結合タンパク質(L-FABP)、酸化ストレス		23359610
要旨		
<p>目的:アルコール性肝障害の初期段階である脂肪肝は、脂肪酸の合成、酸化、貯蔵、取り込み/排出機序の調節不全の結果として生じると考えられている。脂質の取り込みや輸送に関わる重要な遺伝子である肝-脂肪酸結合タンパク質(L-FABP)の調節不全は、アルコール性肝障害の初期で観察される脂質恒常性を変化させる。L-FABP は肝細胞の細胞質に多く発現していて、脂質リガンドに対して高い親和性を持つ。L-FABP は細胞膜でリガンドとして脂質を結合し、細胞の核、ペルオキシソーム、ミトコンドリア、小胞体、脂質顆粒などの様々な細胞内器官に輸送する輸送体として機能している。本研究は、L-FABP 発現と脂肪酸を調節する代謝ネットワークへのエタノールの効果について検討した。</p> <p>方法:L-FABP 欠損(L-FABP^{-/-})マウスと正常(WT)マウスを用いた。エタノールは液体飼料で6週間投与した。慢性エタノール投与による肝臓の変化や酸化ストレスを生化学的マーカー(ALT、トリグリセリド、コレステロール、過酸化物質、8-イソプロスタン)で評価した。</p> <p>結果:慢性エタノール摂取はWTマウスと比べて、L-FABP^{-/-}マウスの肝トリグリセリド蓄積の低下とコレステロールの上昇を生じた。免疫組織染色の結果は、エタノール摂取 WT マウスで活性型アルデヒドの4-ヒドロキシネナールとマロンジアルデヒドの増加を示した。しかし、エタノール投与L-FABP^{-/-}マウスの肝臓では、著しいタンパク質付加体の増加が認められた。同様に、L-FABP^{-/-}マウス肝臓での高レベルの酸化ストレスの存在を示唆するグルタチオン、チオバルビツレート酸価、8-イソプロスタン、タンパク質カルボニル価での変化が認められた。また、L-FABP^{-/-}マウスではWTマウスで見られたエタノールの肝毒性の亢進が認められなかった。</p> <p>結論:エタノールは肝臓での脂肪蓄積を生じる。L-FABP の欠損は脂肪蓄積を抑制する。一方、L-FABP の欠損によって肝臓の脂肪酸は酸化反応を受けやすくなり、酸化ストレスの亢進が生じる。L-FABP は脂肪酸を隔離する間接的な抗酸化タンパク質として機能し、エタノールによるL-FABP の障害はアルコール性肝障害の病理に貢献していると考えられる。</p>		