

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	15-245	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Identification of cytochrome CYP2E1 as critical mediator of synergistic effects of alcohol and cellular lipid accumulation in hepatocytes <i>in vitro</i> . <i>In vitro</i> の肝細胞でアルコールと細胞脂肪蓄積の相乗的な効果を媒介するチトクローム CYP2E1 の重要性		
執筆者		
Mahli A, Thasler WE, Patsenker E, Müller S, Stickel F, Müller M, Seitz HK, Cederbaum AI, Hellerbrand C.		
掲載誌		
Oncotarget. 2015; 6(39):41464-78. doi: 10.18632/oncotarget.6203.		
キーワード		PMID:
アルコール、脂肪肝、オートファジー、CYP2E1、肥満		26497211
要 旨		
<p>目的: 肝臓病の主要な原因の一つに慢性的なアルコールの消費がある。以前我々は、高脂肪食と慢性アルコールを組み合わせた処置が、それぞれ単独の場合よりも肝臓の炎症や線維症を促進することを示した。臨床研究でも、アルコール消費と脂肪を多く摂取している人や肥満者での肝臓病の進展には密接な関連のあることが示されている。しかし、アルコールと肥満との相互作用や、肝障害の進展に対する両者の併用効果は相加的なのか、相乗的なのかは分かっていない。本研究は、これらの点について検討した。</p> <p>方法: ヒト肝臓組織から、初代肝細胞 (PHH) を調製して実験に用いた。また、HepG2 E47 細胞 (CYP2E1 を発現している) と HepG2 C34 細胞 (CYP2E1 を発現していない) を使用した。ミトコンドリアの活性は、比色 XTT 試験で測定した。タンパク質レベルはウエスタンブロット法、遺伝子発現は qRT-PCR 法、CYP2E1 活性は吸光光度法、脂質過酸化は TBA 法で測定した。細胞での脂質の蓄積は、オレイン酸 (OA: 0.2 mM) を 24 時間処置して誘導した。また、エタノール (50 mM) は細胞へ 24 時間処置した。</p> <p>結果: PHH で OA による脂肪生成と細胞トリグリセリド含量の増加は、OA 処置のみの場合と比べて、エタノールの同時処置で亢進した。同様に、脂質過酸化、酸化ストレス、炎症促進性遺伝子発現、ならびに CYP2E1 レベルと活性は、PHH へのアルコールと脂肪蓄積処置で相乗的に増強された。これらの相乗効果は、CYP2E1 の阻害 (HepG2 C34 細胞) では抑制された。また、アルコールと脂肪蓄積処置は、PHH と HepG2 E47 細胞でオートファジー (Apg) を相乗的に誘導したが、この効果は HepG2 C34 細胞ではみられなかった。HepG2 E47 細胞でのラパマイシンによる Apg の誘導は、脂肪蓄積や炎症性遺伝子発現に対するアルコールと OA の相乗効果を抑制した。一方、3-MA による Apg の阻害は両者の相乗効果を亢進した。アルコールと脂肪蓄積による相乗効果は、JNK 阻害剤 SB600125 で抑制され、JNK 情報伝達経路を介していることが示された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、アルコールと脂肪蓄積は、CYP2E1 を介して肝細胞脂肪蓄積における相乗的な病的影響を生じるが、一方で、Apg を誘導し、両者の病的効果を減少させることを示している。これらの <i>in vitro</i> での知見は、肥満者におけるアルコール性肝障害の予後や治療で重要な意義を持つと考えられる。</p>		