

論文番号 131

担当

札幌医科大学 医学部 薬理学講座

題名 (原題/訳)

The transcriptional and DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor α is inhibited by ethanol metabolism: a novel mechanism for the development of ethanol-induced fatty liver.

Peroxisome proliferator 活性化受容体 α の転写と DNA 結合活性はエタノール代謝によって抑制される: エタノール性脂肪肝進展の新たな機序

執筆者

Galli A, Pinaire J, Fischer M, Dorris R, Crabb DW

掲載誌 (番号又は発行年月日)

Journal of Biological Chemistry 276(1): 68-75 (2001)

キーワード

エタノール、アルコール性脂肪肝、PPAR α 、転写、肝臓

要旨

肝臓は脂肪酸、トリグリセリド、LDL などの産生を調節し、遊離脂肪酸(FFA)への肝細胞の恒常的な応答は perioxisome proliferator 活性化受容体 α (PPAR α)によって制御されている。FFA は PPAR α のリガンドとして働き、エタノールの代謝によって肝臓で上昇する FFA レベルによって PPAR α の活性化が生じることが推測される。しかし、動物への慢性的なエタノール負荷によって PPAR α 応答の活性化は生じない。本研究はアルコール代謝酵素系を発現させた培養細胞を用いてエタノールの PPAR α への効果の詳細について検討した。エタノールはアルコール代謝酵素系を発現した H4IIEC3 肝癌細胞での PPAR α 応答性レポーター遺伝子の活性化を抑制したが、酵素系を欠く CV-1 肝細胞では抑制しなかった。また、エタノールはレポーター遺伝子を発現させた H4IIEC3 細胞と CV-1 細胞で PPAR α リガンドの WY14643 の効果を抑制した。このエタノールの効果は ADH 阻害剤 4-methylpyrazole で消失し、ALDH 阻害剤 cyanamide で増強された。このことはアセトアルデヒドがエタノールの PPAR α への作用に関与していることを示している。エタノールやアセトアルデヒドを暴露した H4IIEC3 細胞から抽出した PPAR α /retinoid X 受容体(RXR)の、perioxisome proliferator response element を含んだオリゴヌクレオチドへの結合は良くなかった。この抑制効果も 4-methylpyrazole で阻止され、cyanamide で増強された。さらに、in vitro で合成した PPAR α へのアセトアルデヒドの暴露によってその DNA 結合は阻止された。このように、エタノール代謝は、PPAR α の DNA 結合能力を障害することで、PPAR α による転写活性化を阻止する。このエタノールの効果はアルコール性脂肪肝やアルコール乱用に伴う他の肝機能変化の進展を増強していると考えられる。