

論文番号 183

担当

札幌医科大学 医学部 薬理学講座

題名(原題/訳)

Chronic ethanol increases adeno-associated viral transgene expression in rat liver via oxidant and NF κ B-dependent mechanisms.

慢性エタノール処置はオキシダントと NF κ B 依存性機序を介してラット肝臓でのアデノ関連ウイルス挿入遺伝子発現を増強する

執筆者

Wheeler MD, Kono H, Rusyn I, Arteel GE, McCarty D, Jude Samulski R, Thurman RG

掲載誌(番号又は発行年月日)

Hepatology 32(5): 1050-1059 (2000)

キーワード

挿入遺伝子発現、ラット、肝臓、NF κ B、オキシダント、アルコール

要旨

in vivo での組換え型アデノ関連ウイルス(rAAV)形質導入は、宿主細胞のストレスが関与する機序を介して、ヒドロキシウレア、紫外線照射、アデノウイルスの共感染で増強することができるが、その程度には限界がある。慢性エタノール処置は酸化ストレスを生じることから、慢性エタノール処置によって in vivo での rAAV の形質導入が増強されることが推測されている。このことを検討するため、 β -galactosidase を組み込んだ rAAV をウイスター系ラットに投与し、その後エタノール飼料を 3 週間与えた。肝臓での β -galactosidase の発現と酵素活性はエタノールによってほぼ 5 倍まで上昇した。挿入遺伝子発現の増加は抗酸化剤 diphenylel indonium (DPI) で抑制され、このことはエタノールは酸化ストレスを介して rAAV の形質導入を増強するという仮説と一致した。エタノールによる DNA 合成の上昇はわずかであるが、核転写因子の NF κ B を 4 倍増加し、この現象は DPI で抑制された。さらに、rAAV 挿入遺伝子発現は急性虚血-再還流酸化ストレスモデルで 6 倍に上昇した。挿入遺伝子発現は急性虚血-再還流の 3 日後、rAAV 感染の 3 週間後に 24 時間、一過性に上昇した。アデノウイルスによる superoxide dismutase や I κ B α superrepressor の発現は虚血-再還流による rAAV 挿入遺伝子発現を抑制した。これらのことから、エタノールは酸化ストレスやサイトメガロウイルス promoter element の増強によると思われる NF κ B に依存した機序で、rAAV の挿入遺伝子発現を増加していると結論される。理論的にエタノール摂取は治療的な遺伝子(例えば superoxide dismutase)の発現を上昇することから、アルコール性肝障害は遺伝子治療の標的として可能性の高いものである。さらに、この研究は肝臓での rAAV 遺伝子治療や、挿入遺伝子発現の増強や調節を検討する上で重要な意味づけを持っている。