研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-540	B-730	20-266	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Alcohol binge drinking selectively stimulates protein S-glutathionylation in aorta and liver of ApoE$^{-/-}$ mice.
多量アルコール飲酒は ApoE 欠損マウスの大動脈と肝臓のタンパク質 S-グルタチオン化を選択的に促進する

執筆者

Seidel K, Wan X, Zhang M, Zhou Y, Zang M, Han J.

掲載誌

Front Cardiovasc Med. 2021; 8:649813. doi: 10.3389/fcvm.2021.649813.

キーワード	PMID:
アルコール、心血管疾患、S-グルタチオン化、Glutaredoxin-1、GST 大動脈内皮機能不全、ApoE$^{-/-}$	33796575

要　旨

目的：疫学研究で多量飲酒と心血管疾患との相関が示されているが、その機序は不明である。エタノール（EtOH）代謝の結果として生じる酸化ストレス（ROS、RNS）は、アルコールによる末端器官障害（心筋症、肝障害、神経傷害）の主要な病理的因子である。ROS/RNS は標的タンパク質のチオール基を酸化的に修飾して、スルフェン酸やグルタチオン化やニトロシル化を生じる。グルタチオンによる可逆的酸化修飾［S-グルタチオン化：ジスルフィド結合の形成］は細胞内の酸化還元恒常性で重要であり、心血管系の機能維持や心血管疾患で重要な役割を果たしている。しかし、多量飲酒による、心血管系やアルコールが標的とする臓器のタンパク質 S-グルタチオン化（PrS-SG）の影響は分かっていない。本研究は、この点についてアテローム性動脈硬化症のマウスモデルである ApoE 欠損マウスを使用して検討した。

方法：ApoE 欠損（ApoE$^{-/-}$）マウスと C57BL/6J マウス（WT）を使用した。EtOH は 5 g/kg を連続 2 日間/週、6 週間、強制経口投与した。処置後、マウスから血液および臓器、上行大動脈を採取し解析を行った。血管内皮機能は、flow-mediated vasodilation 法（FMD）で評価した。大動脈透過性はエバンスブルー色素を使用して測定した。組織タンパク質発現は免疫蛍光法で、タンパク質はウエスタンブロット法、mRNA は RT-PCR 法で測定した。

結果：多量アルコール摂取で、大動脈や肝臓、脳の PrS-SG が、グルタチオン化調節酵素発現の変化と一致して促進された。グルタチオン化調節酵素の発現変化は、大動脈でグルタレドキシン-1（Grx1、脱グルタチオニル化酵素）の発現低下とグルタチオン S-トランスフェラーゼ Pi（GST-π、グルタチオン S-転移酵素）の発現増加、肝臓 GST-π の著しい発現増加が生じ、一方、脳 Grx1 と GST-π では変化なかった。また、多量飲酒で、大動脈透過性の増加や FMD の低下が生じ、大動脈血管内皮細胞機能の機能障害が生じた。

結論：本研究の結果は、*in vivo* で初めて、EtOH の主要標的臓器と心血管系で、PrS-SG とその酵素調節系に対する多量 EtOH 摂取の臓器で異なる効果について示した。大動脈と肝臓での PrS-SG の選択的誘導は、大動脈内皮細胞の機能不全や脂肪肝に関連し、チオール酸化還元恒常性の調節不良が、ヒト多量飲酒者での血管系疾患の危険性増大に関連することを示唆している。