

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-730	23-255	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
<p>Vascular injury associated with ethanol intake is driven by AT1 receptor and mitochondrial dysfunction.</p> <p>エタノール摂取に関連した血管損傷は AT1 受容体とミトコンドリアの機能不全によって引き起こされる</p>		
<b>執筆者</b>		
Awata WMC, Alves JV, Costa RM, Bruder-Nascimento A, Singh S, Barbosa GS, Tirapelli CR, Bruder-Nascimento T.		
<b>掲載誌</b>		
Biomed Pharmacother. 2023; 169:115845. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115845.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール、血管損傷、ミトコンドリア、ROS、AT1 受容体、ロサルタン		37951022
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> レニン-アンジオテンシン (Ang II) -アルドステロン系 (RAAS) の過剰活性化が、多量エタノール (EtOH) 消費に関連した心臓血管系疾患発症に関与していることが示されているが、その下流情報系路はよく分かっていない。また、複数の心臓血管病にミトコンドリア (Mit) の混乱が関与していることが知られている。しかし、EtOH による血管機能不全に関する Mit 機能障害と Mit ROS (mtROS) 形成の関与はよく分かっていない。これらのことから、本研究は EtOH による血管損傷に対する RAAS 活性化、Mit 機能不全、mtROS の関与について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 C57BL/6J マウスと mt-Keima (Mit 局在型蛍光タンパク質 mt-Keima 発現) マウスを使用し、心臓血管系変化の誘導に十分な 20%EtOH を 12 週間摂取させた。RAAS の影響は、選択的 AT1 受容体拮抗薬ロサルタン (10 mg/kg/日、経口投与) を使用して評価した。処置後、マウスから、胸部大動脈 (TA) を調製して解析を行った。TA の血管反応性 (フェニレフリン誘発収縮性) は、血管内皮除去/非除去標本でワイヤーミオグラフを使用して測定した。血管収縮性への Ang II の関与は、SOD2 模倣薬 MnTMPyP と CCCP (Mit 脱共役剤)、L-NAME (NOS 阻害薬)、EUK134 (SOD/カタラーゼ模倣薬) を用いて解析した。ROS はルシゲニン化学発光分析法で、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> は Amplex red を利用した蛍光発光分析法で評価した。Mit のマイトファジーは mt-Keima マウス TA で解析した。</p> <p><b>結果:</b> EtOH 負荷は内皮依存性に TA 過剰収縮を生じた。また、EtOH は Ang II 発現を増加した。ロサルタン処置は EtOH による TA 過剰収縮性を阻止した。EtOH 負荷マウスの TA で、PGC1α (Mit 生合成マーカー)、Mfn2 (Mit 融合関連タンパク質)、Pink-1 (マイトファジーマーカー) が減少した。マイトファジーの調節不良は mt-Keima マウス TA でも確認された。さらに、EtOH は mtROS を増加し、SOD2 発現を低下させた。ロサルタンは、Mit 機能不全や mtROS 産生を阻止し、SOD2 発現を回復した。MnTMPyP と CCCP は EtOH による血管障害を回復した。一方、L-NAME と EUK134 は、EtOH 負荷マウスの血管反応に影響しなかった。このことは、EtOH は大動脈 NO と H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の生物学的利用性を低下することを示唆している。これらの反応はロサルタンで阻止された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、慢性 EtOH は RAAS の活性化を増強して血管 Mit を障害し、血管機能不全を生じることを示している。AT1 受容体は、Mit 機能不全と mtROS 産生促進ならびに NO と H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の生物学的利用性の低下に関与して、EtOH による血管過剰収縮を調節している。これらのことから、AT1 受容体拮抗薬は過剰な EtOH 摂取に関連した心臓血管系疾患の治療手段として有効であると考えられる。</p>		