慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Acetaldehyde inhibits the formation of retinoic acid from retinal in the rat esophagus
Sub Title	アセトアルデヒドは、ラット食道におけるレチナールからのレチノイン酸産生を阻害する
Author	横山, 春子
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.3 (2006. 9) ,p.7-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060902-0007

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Acetaldehyde inhibits the formation of retinoic acid from retinal in the rat esophagus

（アセトアルデヒドは、ラット食道におけるレチナールからのレチノイン酸産生を阻害する）

横　山　　春　子

内容の要旨

近年、レチノイン酸（RA）がレチノール（ビタミンA）からレチナールを経た二段階酸化で形成されることが示されている。その第一段階の酸化にアルコール脱水素酵素（ADH）、第二段階の酸化にアルデヒド脱水素酵素（ALDH）が関与している可能性も報告されている。申請者はすでに、ラットの食道粘膜にそのRA産生系が存在し、その第一段階の酸化にADHが関与していることを報告した。本研究は、そのRA産生系の第二段階の酸化系を検討し、その系に対するアセトアルデヒド（AcH）の影響を検討したものである。

Wistar系雄性ラットの食道粘膜をソニケーション処理し、蛋白量500μgに調整し、3μgの*all-trans*レチナールを加え、37℃で20分間反応させ、n－ヘキサンでレチノイドを抽出し、申請者らが確立した高速液体クロマトグラフィー法で新生された*all-trans* RA（ATRA）を定量分析した。さらに、この系に、β-nicotinamide adenine dinucleotide（NAD）を含む種々の補酵素を加え、産生量の変化を観察した。さらに、その補酵素の存在下に、この系に対するALDH阻害剤のphenetyl isothiocyanate（PEITC）の影響、さらにAcHの影響を検討した。また、AcHを加えた後透析処理した検体のATRA産生能を検討した。一方、ラット食道粘膜のAcH酸化能をNADの消費率から測定した。測定値はFisher試験をpost hoc testにした一元配置の分散分析で統計処理した。

ラット食道で*all-trans*レチナールからNAD依存性にATRAが産生された。そのATRA産生は、PEITCにより用量依存性に抑制された。また、50μM以上のAcHもATRA産生を抑制した。しかし、透析膜を用いてAcHを除去すると、AcHが100μM以下の場合にはATRA産生能が回復した。またラット食道におけるAcHの酸化能はAcHの濃度が50μMの時に最大であった。

以上より、ラット食道にはNAD依存性に*all-trans*レチナールからATRAを産生する系が存在し、この系にALDHが関与していることが示された。また50μMからのAcHが、そのATRA産生を抑制し、一方、食道粘膜のAcH酸化能は50μMのAcHに対して最大であったこと、また透析によりAcHを除去した場合、ATRA産生能が回復したことから、AcHによるラット食道粘膜のRA産生の阻害は、ALDHにおけるレチナールとAcHの競合阻害であることを示唆する。大量飲酒は食道癌の危険因子であり、AcHの蓄積がその発症に関与しているとされる。RAが細胞の正常な分化誘導に重要な因子であることから、食道粘膜局所における、AcHによるRAの供給阻害が、大酒家の食道癌の発生の機序に関与している可能性がある。

論文審査の要旨

近年、レチノール（ビタミンA）が二段階酸化を受け、レチナールを経て細胞の正常な分化や増殖を司る分子であるレチノイン酸へ代謝されることが示されている。申請者は、その二段階酸化系がラット食道粘膜に存在すること、およびその一段階目の酸化の責任酵素がアルコール脱水素酵素であることを既に報告した。本研究は、その研究に引き続くものであり、その経路の第二段階目の酸化の責任酵素がアルデヒド脱水素酵素（ALDH）であることを示したものである。さらに、ラット食道粘膜において、ALDHの基質になりうるアセトアルデヒドがレチナールからのレチノイン酸の形成を阻害することを示し、アセトアルデヒドが、食道粘膜においてレチノイン酸が発揮する作用を阻害することで、癌を含む種々の病態を発生させる可能性に言及したものである。

審査においては、まず、本研究における食道粘膜と筋層の剥離方法の記載が不正確であること、また、申請者が用いた方法では、論文で食道粘膜としている分画には少なくとも粘膜下層が混入していた可能性が指摘された。次に、なぜ食道が研究の対象として選択されたのかが質問された。それに対して、レチノイン酸代謝異常と食道癌の関係を示唆する報告があること、および血中アセトアルデヒド濃度が高くなるALDH2の不活性型遺伝子を有する大酒家で食道癌の有病率がさらに上昇するという報告があることが本研究の背景であると回答された。その回答に対し、胃、大腸などについても同様の検討を行うべきとの指摘があり、またなぜ大酒家において、発癌が食道に臓器特異的に起こるのか考察するべきとの指摘があった。また、アセトアルデヒドによるレチノイン酸産生阻害が拮抗阻害であることを明確にするために、Lineweaver-Burk式を用いた検討を加えるべきであると指摘を受けた。さらに本研究は、アセトアルデヒドによるレチノイン酸産生阻害が食道癌発症に寄与することを直接証明したものではなく、臨床例を用いるなどして研究を深めるべきとの指摘を受けた。加えて、食道粘膜に発現する ALDH のアイソザイムおよび、本系に関与するアイソザイムは何であるかが質問され、申請者らはALDH1A1と3A1が食道粘膜に発現していることを示しており、レチナールへの親和性からALDH1A1が本系の責任酵素であると推定していることが回答された。その回答に対し、近年、ALDH3が、酸化ストレスの調節に関与しているとする報告があるとの指摘があり、レチノイン酸代謝のみならず、酸化ストレスの観点からも食道の病態研究の発展が可能であるとの指摘を受けた。

以上、本研究は、今後検討を加えるべき点が多く残されているものの、食道におけるレチノイン酸産生系の実態を明らかにし、大酒家における食道癌発症の機序解明の手がかりになりうる可能性がある有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　日比　紀文
　　医化学　末松　　誠　　外科学　北島　政樹
　　病理学　岡田　保典
学力確認担当者：池田　康夫、末松　　誠
　　審査委員長：末松　誠

試問日：平成18年3月6日