

CYP1A1 による経口暴露 BaP が誘導する脂肪肝の抑制作用

○宇野 茂之¹, Daniel W. NEBERT², 槇島 誠¹ (¹日本大医, ²シンシナティ大)

多環芳香族化合物ベンゾ[a]ピレン (BaP) は、煙草、コークス炉、排気ガス等に含まれる発癌物質の 1 つであるが、ハンバーグやスモークチーズなどの過熱食品中にも多く含まれており、これらの食品摂取と関連する生活習慣病のリスクファクターの一つと考えられる。チトクローム P450 (CYP) 1A1 は BaP の代謝活性化を誘導し発癌に関与すると報告されていたが、我々は、BaP の暴露経路および臓器によって CYP1A1 は BaP の代謝活性化よりも解毒において重要な役割を果たしており、経口暴露においては BaP によって誘導される小腸の CYP1A1 が BaP の解毒に重要であることを明らかにしてきた。本研究では、野生型マウスと CYP1A1 遺伝子欠損マウスへウエスタンダイエット (WD: 1.25% コレステロール, 0.5% コール酸, 12.5% ココアバター) および 12.5mg/kg BaP 含有 WD を摂取させ、肝臓の脂質代謝への影響について比較検討を行った。BaP 含有 WD を CYP1A1 欠損マウスに 15 週間摂取させたところ肝臓の脂肪滴が増加し、肝臓中のコレステロール、胆汁酸量が増加していた。一方、トリグリセリド量は野生型マウスと差が見られなかった。BaP 含有 WD を 3 週間摂取した CYP1A1 遺伝子欠損マウスの血中 AST, ALT 量は顕著に増加していた。また、BaP 含有 WD を 3 週間摂取した CYP1A1 遺伝子欠損マウスの肝臓において ABCG5, NTCP, OATP1A1 の遺伝子発現レベルが減少していた。BaP 含有 WD を 3 週間摂取した CYP1A1 遺伝子欠損マウスの肝臓においてマクロファージの増加が認められた。以上の結果から、CYP1A1 欠損マウスにおいて、BaP 含有 WD は脂質代謝異常、マクロファージの活性化及び脂肪肝を誘発することが明らかになり、CYP1A1 は BaP 誘導性の脂肪肝に対して防御な働きをしていることが示された。