

研究・調査報告書

報告書番号 2 2 2	担当 独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
Oxidative DNA damage and DNA repair enzyme expression are inversely related in murine models of fatty liver disease. マウスの脂肪肝モデルで酸化 DNA 傷害と DNA 修復酵素の発現が逆相関している	
執筆者	
Gao D, Wei C, Chen L, Huang J, Yang S, Diehl AM.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004 Nov;287(5):G1070-7.	
キーワード	
脂肪肝、DNA 傷害、酸化ストレス、活性酸素	
要 旨	
<p>遺伝的肥満、慢性的なエタノール摂取、メチオニンやコリンが不足した食事によって誘導される脂肪肝マウスにおいて、ミトコンドリアでの活性酸素種 (ROS) の産生が増加する。核とミトコンドリアの DNA は両方とも、ROS による傷害のターゲットとなり、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-oxoG) や 8-oxoG のアデニンが塩基置換した A*8-oxoG のようなヒドロキシ化された塩基が蓄積し、これらは細胞死やガン化を促進するような変異を導入する。バクテリアの DNA ミスマッチ修復酵素である MutY (MYH) のマウスのホモログはミトコンドリアや核の DNA から A*8-oxoG の除去を行ない、8-oxoG の蓄積を減少させ、ROS 曝露後のゲノムの安定性を保つ。ミトコンドリア DNA の累積的な傷害が脂肪肝の進行にともない生じる。このため、肝臓の MYH 活性の違いが脂肪肝の病状の重症度に影響を及ぼしているのではないかと推測された。このことを確かめるために、本研究ではミトコンドリアの H₂O₂ 産生、MYH 発現、酸化 DNA 傷害、肝臓の細胞死を健康なマウスと種々の脂肪肝モデルマウスを用いて、比較を行った。様々な原因による脂肪変性がミトコンドリアの ROS 産生を増加させ、ミトコンドリア DNA の修復を制限し、この結果、酸化的に傷害された DNA が増加することが示された。しかしながら、用いた種々の脂肪肝モデルマウスの中で酸化ストレスに応答した DNA 修復で重要な違いが見られた。ミトコンドリアの ROS 産生の程度とは無関係に最も MYH 発現が低かったモデルは 8-oxoG を最も蓄積し、肝細胞死も最も多かった。以上より、遺伝的あるいは後天的に獲得した DNA 修復酵素活性の違いが脂肪肝の病状の出方に影響を及ぼすのではないかと示唆された。</p>	