

研究・調査報告書

報告書番号 224	担当 独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳) S-Adenosyl-L-methionine and alcoholic liver disease in animal models. implications for early intervention in human beings. S-アデノシル-L-メチオニンと動物モデルにおけるアルコールによる肝臓病との関連、人における初期介入の関係	
執筆者 Lieber C.	
掲載誌 (番号又は発行年月日) Alcohol. 2002, 27(3):173	
キーワード SAMe、アルコール、肝障害、ミトコンドリア、酸化ストレス	
要 旨 <p> アルコールによる重度の肝臓病患者で S-アデノシル-L-メチオニン(SAMe)の欠乏は SAMe 合成活性系の減少に起因していることが知られており、アルコールによる肝臓病の初期段階では、SAMe の欠乏が起きるか否かが議論されている。この問題を明らかにするために、適量のタンパク質、ビタミン、脂肪因子、メチオニンを含む lieber-DeCarli 食にアルコールを加え、ラットに摂食させた。その結果、アルコールの摂取は脂肪肝を引き起こしたが、SAMe 合成活性には影響しなかった。しかし SAMe 濃度は激しく減少していた。これはアルコール代謝に関連した酸化ストレスやフリーラジカルの生成を引き起こすチトクローム P4502E1(CYP2E1)の誘導が原因であると考えられている。実際に 4-ヒドロキシノネナールの増加のような酸化ストレスパラメーターに伴って肝 SAMe の減少、グルタチオン(GSH)の減少がおこる。GSH の減少は酸化ストレスにより引き起こされる GSH の消費増加によるが、GSH の前駆体である SAMe の大量利用も引き起し、その結果 SAMe が減少した可能性が考えられる。脂質代謝で人と齧歯類の間の違いについて、我々はヒヒを用いてアルコールと SAMe の間の関連性を研究し、肝硬変の初期段階で GSH 代謝回転が促進し、そのレベルが減少して酸化ストレスが起きることに伴い、肝 SAMe 濃度が減少することを発見した。これは脂質過酸化の増加、ミトコンドリア膜も含めた細胞膜のダメージに関連している。SAMe の口腔内投与はエタノール誘導による GSH 減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの減少、ミトコンドリアグルタミン酸デヒドロゲナーゼの血漿中へのリーク、巨大ミトコンドリア減少に伴った酸化ストレスや肝障害を減少させ、肝臓への補充となる。 </p> <p> 以上の結果から、齧歯類や人を除いた霊長類では SAMe の減少はアルコール性肝臓病の初期段階ですでおこりうる。肝臓 SAMe の減少は、ミトコンドリアの障害に関連した肝障害を引き起こし、これは SAMe の添加により改善される。SAMe の臨床投与は人でアルコール性肝障害の初期段階で、それを治療するための能力を評価する臨床試験に使うことが出来るであろう。 </p>	