

研究・調査報告書

報告書番号	担当
2 2 8	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳) S-adenosylhomocysteine sensitizes to TNF-alpha hepatotoxicity in mice and liver cells: a possible etiological factor in alcoholic liver disease. S-アデノシルホモシステインはマウスや肝細胞において TNF-alpha による肝毒性への感受性を高める：アルコール性肝障害における有力な病因的要素	
執筆者 Song Z, Zhou Z, Uriarte S, Wang L, Kang YJ, Chen T, Barve S, McClain CJ.	
掲載誌 (番号又は発行年月日) Hepatology. 2004 Oct;40(4):989-97.	
キーワード S-アデノシルホモシステイン、TNF-alpha、アルコール性肝障害	
要 旨 <p>アルコール性肝障害において、TNF-alpha は重要なエフェクター分子である。肝細胞は TNF-alpha によって誘導される死に対して、通常状態では抵抗性であるが、これまでの研究から、慢性的にアルコールを投与したラットの初代培養細胞は TNF-alpha による細胞傷害が増加していることが明らかである。また、異常なメチオニン代謝もアルコール性肝疾患の特徴の1つである。これまでに慢性的なアルコール消費によって肝臓の S-adenosylmethionine (SAME) が欠乏すること、ホモシステインレベルが上昇することは報告されているが、メチオニン代謝産物であり、ほとんどの methyltransferase の競合的阻害物質である S-adenosylhomocysteine (SAH) についてはほとんど報告がない。SAH は SAME 産物であり、SAME のメチル基が DNA、RNA、生体アミン、リン脂質、ヒストンや他の蛋白質へと特異的な methyltransferase を介して移る経路で生じる。本研究では TNF-alpha による肝毒性への SAH レベル上昇の影響を検討した。</p> <p>慢性的にアルコールを投与したマウスでは肝臓の SAME レベルが減少するだけでなく、SAH レベルが増加することによって、結果的に SAME/SAH 比が減少することが確認された。これは肝臓の TNFα レベル、caspase-8 活性や細胞死の増加と一致した結果であった。In vitro での解析で SAH 産生を促進する試薬によって肝臓が TNFα による細胞死促進に感受性となり、caspase-8 活性の増加が確認された。また、細胞死は caspase-8 阻害剤によって阻害された。さらに、増加した細胞内の SAH レベルは TNFα によって誘導される nuclear factor kappa B の活性には何も影響しなかった。以上より、増加した SAH によって TNFα による肝毒性に感受性が増すことが明らかになり、SAME/SAH 比を改善する、あるいは細胞内 SAH の除去がアルコール性肝疾患の治療的なターゲットとなる可能性が示唆された。</p>	