

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
234	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
<p style="text-align: center;">Inhibition of lipopolysaccharide-stimulated TNF-alpha promoter activity by S-adenosylmethionine and 5'-methylthioadenosine.</p> <p style="text-align: center;">S-アデノシルメチオニンと5'-メチルチオアデノシンによるリポ多糖誘導性のTNF<math>\alpha</math>プロモーター活性の阻害</p>	
執筆者	
Veal N, Hsieh CL, Xiong S, Mato JM, Lu S, Tsukamoto H.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004 Aug;287(2):G352-62.	
キーワード	
S-アデノシルメチオニン、5'-メチルチオアデノシン、TNF $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B、転写	
要旨	
<p>S-アデノシルメチオニン (SAM) はメチル基供与体、ポリアミン前駆体として生物学的に重要である。TNF<math>\alpha</math>が関連する多くの肝臓病モデルにおいて SAM は肝保護的に働くことが知られている。本研究では、肝臓マクロファージであるクッパー細胞において、リポ多糖 (LPS) 誘導性の TNF<math>\alpha</math>の発現がどのようにして SAM によって阻害されるかについて解析を行った。この結果、SAM は LPS 誘導性の TNF<math>\alpha</math>の発現を転写レベルで阻害していることが TNF<math>\alpha</math>のプロモーターをつないだレポーター遺伝子の発現調節を解析することによって明らかになった。SAMによるこの阻害はTNF<math>\alpha</math>のプロモーター領域にある4つの<math>\kappa</math>B結合部位と考えられる部位へのNF-<math>\kappa</math>B結合の減少によるものではなかった。また、このプロモーター活性阻害はp65やそのコアクティベーターであるp300のどちらか一方、あるいは両方の過剰発現によって妨げられることはなく、またコアクティベーターに結合するアルギニンメチルトランスフェラーゼ1 (p300をメチル化し、p65-p300の相互作用を阻害する)の過剰発現によって促進されることもなかった。SAMはTNF<math>\alpha</math>のプロモーターのCpG部位のDNAメチル化を誘導しなかった。さらに、SAM由来の5'-methylthioadenosine (MTA)はメチル供与体としては働かないが、より効果的にSAMの効果が高めることがわかった。以上の結果より、SAMはNF-<math>\kappa</math>B結合よりも先の段階において、またp65やp300が関わらない機構によって、TNF<math>\alpha</math>のプロモーター活性を阻害することが示された。さらに、本研究によって初めて、SAMの代謝産物であるMTAがNF-<math>\kappa</math>Bプロモーター活性やTNF<math>\alpha</math>発現へもたらす阻害的な影響が示唆された。</p>	