

研究・調査報告書

報告書番号	担当
257	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳) Post-transcriptional regulation of sterol regulatory element-binding protein-1 by ethanol induces class I alcohol dehydrogenase in rat liver. エタノールによる sterol regulatory element-binding protein-1 による転写後調節がラット肝臓の class I アルコール脱水素酵素を誘導する	
執筆者 He L, Simmen FA, Ronis MJ, Badger TM.	
掲載誌 (番号又は発行年月日) J Biol Chem. 2004 Jul 2;279(27):28113-21.	
キーワード class I アルコール脱水素酵素、sterol regulatory element-binding protein-1、転写	
要旨 <p> 転写因子の sterol regulatory element-binding protein (SREBP) ファミリーはコレステロール、脂肪酸、トリグリセリド、リン脂質の合成と取り込みを制御する。経腸栄養の一部としてエタノールを継続的にラットに胃内注入し、6日間サイクルで尿中のエタノール濃度 (UECs) が変化することを確認した。このような周期的な尿の濃度変化は主要なアルコール代謝酵素である肝臓のクラス I アルコール脱水素酵素 (ADH) の周期的な発現変化や活性変化の結果であり、このメカニズムは CCAAT/エンハンサー結合蛋白質 β の制御された発現と ADH プロモーターへの結合が関与している。本研究では、経腸栄養で 21-30 日間エタノールを投与したオスラットにおいて、UEC が変動する間のエタノール誘導性 ADH 発現の分子メカニズムについて調べた。 </p> <p> 脳下垂体を摘出したラットでは ADH タンパクが 6 倍に増加し、SREBP-1 の核型が 7 倍減少する。ADH プロモーターには 2 つの sterol response element (SRE) (転写開始点から、-63 から -53、-52 から -40) がある。ADH 特異的な SRE と肝臓の核のタンパク質を用いて、ゲルシフトアッセイを行ったところ、UEC パルス時に腎臓の上行脚で 2.4 倍、下行脚で 3.6 倍、結合が減少することがわかった。また、ADH の SRE への核タンパク質の特異的な結合を抗体と UV クロスリンクアッセイを用いて確認した。SREBP-1 の ADH の SRE への <i>in vivo</i> での結合を chromatin immunoprecipitation アッセイで確認したところ、ゲルシフトアッセイの結果と同様な結果が得られ、この ADH の SRE は ADH の転写に必須であることが示された。<i>in vitro</i> 転写アッセイでは、SREBP-1 が減少した核抽出物を用いた場合、ADH の転写活性は 5 倍上昇し、肝臓の X レセプターのアゴニストで、SREBP-1c の転写アクチベーターとして知られている T0901317 は ADH の mRNA の <i>in vitro</i> での発現を減少させた。SREBP-1 は ADH 遺伝子の負の調節因子であり、CCAAT/エンハンサー結合蛋白質と協調して働き、<i>in vivo</i> で ADH のエタノールによる誘導を行っていることが示唆された。 </p>	