

研究・調査報告書

報告書番号	担当
288	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
<p>S-adenosylmethionine prevents chronic alcohol-induced mitochondrial dysfunction in the rat liver. S-アデノシルメチオニンはラット肝臓でのアルコールによるミトコンドリア障害を防ぐ</p>	
執筆者	
Bailey SM, Robinson G, Pinner A, Chamlee L, Ulasova E, Pompilius M, Page GP, Chhieng D, Jhala N, Landar A, Kharbanda KK, Ballinger S, Darley-Usmar V.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 291(5):G857-867 (2006)	
キーワード	
アルコール、ミトコンドリア、肝臓障害、S-アデノシルメチオニン (SAM)	
要 旨	
<p>アルコール摂取に応答した早い時期からミトコンドリア障害が生じ、例えばミトコンドリアプロテオームの変化、(細胞)呼吸障害、ミトコンドリア DNA (mtDNA) 損傷などが見いだされる。S-アデノシルメチオニン (SAM) は、脂肪蓄積の軽減と共に、酸化ストレスや炎症促進性サイトカイン産生を低下させる機序によってアルコール性肝障害の有効な治療薬の候補となっている。ミトコンドリアは活性酸素種や活性窒素種の発生源であり、酸化障害の標的でもある。このことから、我々はアルコール曝露中の SAM 処置がミトコンドリア機能を保護するかどうか検討した。</p> <p>対照飼料あるいはエタノール飼料で 5 週間飼育し、同時に SAM を処置あるいは無処置のラットの肝臓からミトコンドリアを調製した。アルコール投与は state 3 の呼吸と呼吸調節比を著しく低下させた。一方、SAM の投与でこれらのアルコールによる障害は防御され、肝臓 SAM レベルも保持された。SAM の処置は脂肪蓄積を低下することなく、アルコールに関連したミトコンドリアスーパーオキシド産生、mtDNA 障害、誘導性 NO 合成酵素での増加を防いだ。これらのオキシダント障害の指標での変化とともに、blue native PAGE proteomics immunoblot 分析で示されるように、SAM はアルコールによるチトクローム C 酸化酵素サブユニットの損失を防いだ。このことは複合体 IV 活性の部分的な保護を示す。さらに、SAM 処置はミトコンドリアストレスシャペロンタンパク質である prohibitin の増加を減弱した。</p> <p>アルコール摂取後、アルコールによるミトコンドリアゲノム、プロテオームの障害が生じ、それらのことが肝臓で見られる生体エネルギー産生での障害に関連している。SAM 処置自体では脂肪蓄積の軽減はなかったが、SAM はアルコールによるミトコンドリアゲノムやプロテオームの障害のいくつかを防御した。アルコールによる肝障害で決定的な成分の 1 つであるミトコンドリア機能障害を SAM は軽減するように働き、この知見はアルコール性肝障害治療における新たな分子標的としての可能性を示している。</p>	