

研究・調査報告書

報告書番号	担当
4 3 7	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)	
Involvement of mammalian sirtuin 1 in the action of ethanol in the liver. 肝臓でのエタノールの作用における哺乳類サーチュイン1の関与	
執筆者	
You M, Liang X, Ajmo JM, Ness GC.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 294(4):G892-898 (2008)	
キーワード	
エタノール、脂肪肝、脂肪代謝、サーチュイン1 (SIRT1)、レスベラトロール	
要 旨	
<p>実験動物モデルへの慢性エタノール投与は、肝臓での脂肪合成を上昇させるステロール調節領域結合蛋白質1 (SREBP-1) の増加を生じ、脂肪肝を発症させる。SREBP-1の活性は特異的リジン残基での可逆的アセチル化によって制御されている。本研究では、エタノールによるSREBP-1の活性化はNAD⁺-依存性クラスIII脱アセチル化酵素である哺乳類サーチュイン1 (SIRT1) が介在しているという仮説を検証する。SIRT1に対するエタノールの効果は、培養ラット肝癌細胞(H4 IIEC3) とエタノール投与マウスの肝臓で調べた。</p> <p>ラット H4 IIEC3 細胞でエタノール曝露によって SREBP-1c リジンアセチル化と SREBP-1c 転写活性が誘導された。このエタノールの効果は、(野生型) SIRT1 を発現させてやること、あるいは強力な SIRT1 刺激剤として知られているレスベラトロールの処置によって消失した。逆に、small silencing SIRT1 プラスミドの SIRT1shRNA によって SIRT1 をノックダウンした場合や SIRT1 変異体の SIRT1 (H363Y) を発現させた場合ではエタノールの効果を阻止しなかった。これらの結果は、SREBP-1 に対するエタノールの効果は、少なくとも部分的に、SIRT1 の阻害によって仲介されていることを示唆する。培養細胞での in vitro の結果と一致して、マウスへの慢性エタノール投与で肝臓 SIRT1 レベルは減少した。エタノール飼育マウスで、肝臓での SIRT1 活性の阻害はアセチル化活性核型 SREBP-1c の上昇と関連していた。</p> <p>我々の結果は、SIRT1 はエタノールの SREBP-1 と肝臓脂肪代謝ならびにアルコール性脂肪肝の進展に対する効果を仲介する役割を果たしていることを示している。レスベラトロールのような SIRT1 の活性化物質はエタノールによる脂肪肝発症の防止に有効であると思われる。</p>	