

研究・調査報告書

報告書番号	担当
401	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)	
Effect of chronic alcohol exposure on folate uptake by liver mitochondria. 肝臓ミトコンドリアの葉酸取り込みに関する慢性アルコール曝露の影響	
執筆者	
Biswas A, Senthilkumar SR, Said HM.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Am J Physiol Cell Physiol. 302(1):C203-209 (2012)	
キーワード	
アルコール、葉酸代謝、ミトコンドリア、トランスポーター	
要旨	
<p>哺乳類の細胞はその細胞外環境から細胞膜を介して水溶性ビタミンである葉酸を取り込んでいる。細胞内の葉酸は細胞質とミトコンドリアに区分されて分布している。細胞質からミトコンドリアへの葉酸の輸送は、ミトコンドリア葉酸トランスポーター (MFT) が関与する特異的担体が関与する様式で行われている。慢性的なアルコール使用は葉酸恒常性に負の影響を与える。しかし、アルコールのミトコンドリアでの葉酸取り込みについては良く分かっていない。本研究では、アルコール溶液飼料を慢性的に与えたラットの肝臓から単離したミトコンドリアと慢性的にアルコールを曝露したヒト肝臓 HepG2 細胞を使って、ミトコンドリアでの葉酸の取り込みについて検討した。</p> <p>慢性的にアルコールを与えたラット肝臓では、ミトコンドリア担体媒介性の葉酸取り込みの抑制が見られた。この抑制には MFT のタンパク質、mRNA、mRNA の前駆体である heterogenous RNA の発現レベルの低下が関係していた。同様に、HepG2 細胞への 96 時間の慢性アルコール曝露によって、ミトコンドリア担体媒介性葉酸取り込みの抑制が見られ、この抑制にはヒト MFT 発現レベルの著しい低下が関連していた。ヒト MFT 発現レベルの低下が転写レベルに影響しているかどうかヒト MFT をコードしている SLC25A32 遺伝子の 5'-調節領域を用いて検討した結果、HepG2 細胞のアルコール慢性曝露でその転写活性は阻害された。</p> <p>これらの結果は、慢性のアルコール摂取や曝露がミトコンドリアでの担体媒介性葉酸取り込みを有意に阻害することを初めて示したものであり、その阻害は SLC25A32 遺伝子の転写レベルに及んでいると考えられる。本研究の結果はアルコール摂取によるミトコンドリアでの葉酸代謝の阻害を説明するものである。</p>	