

研究・調査報告書

報告書番号	担当
415	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>Chronic ethanol consumption-induced pancreatic β-cell dysfunction and apoptosis through glucokinase nitration and its down-regulation.</p> <p>慢性的エタノール消費で生じるグルコキナーゼのニトロ化とその活性低下による膵臓β細胞の機能障害とアポトーシス</p>	
執筆者	
Kim JY, Song EH, Lee HJ, Oh YK, Park YS, Park JW, Kim BJ, Kim DJ, Lee I, Song J, Kim WH.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Biol Chem. 285(48):37251-37262 (2010)	
キーワード	
エタノール、2型糖尿病、グルコキナーゼ、膵臓 β 細胞、アポトーシス	
要旨	
<p>慢性的なエタノール消費はグルコース恒常性の障害とインスリン抵抗性で特徴付けられる2型糖尿病 (T2D) の独立した危険因子であることが知られている。しかし、アルコール消費と2型糖尿病の進展との関連性には多くの論議がある。いくつかの研究で、軽度から中等度のアルコール消費はT2Dと心血管系疾患から保護することが示されている。一方で、エタノールが膵臓β細胞に有害な効果をもたらしインスリン分泌を抑制することが報告されている。この研究では、慢性的なエタノール消費が膵臓β細胞機能障害に関与するか、産生される亜硝酸過酸化物がグルコース恒常性の障害に関与しているかどうか検討した。マウスへの慢性的なエタノール投与でグルコキナーゼ (GCK)、GLUT2、そしてインスリンの発現が低下し、それと平行して膵臓β細胞のインスリン分泌とATP産生能も低下した。一方、転写因子ATF3はエタノールで増加した。低分子干渉RNAでATF3を阻害するか、またはC末端を欠損した (不完全な) ATF3で、エタノールによる膵臓β細胞のアポトーシスや障害は抑制され、エタノールで生じたGCK、インスリン、膵臓・十二指腸homeobox-1の抑制は回復した。GCKの不活性化と発現低下はエタノールの代謝で産生された亜硝酸過酸化物によって主に生じている。GCKの不活性化と発現低下は亜硝酸過酸化物の捕捉物質N^ω-モノメチル-L-アルギニン、尿酸、デフェロキサミンで抑制されたが、S-ニトロシル化阻害剤DTTでは抑制されなかった。このことは、GCK発現低下と不活性化はシステインのS-ニトロシル化よりチロシンのニトロ化が主たる要因であることを示している。GCKのチロシンのニトロ化は、GCKとリン酸化Badとの相互作用とGCKのミトコンドリアへの移行を阻害し、その結果、細胞質でのGCKのエピキチン化に続くプロテアソームでの分解亢進が見られた。</p> <p>この研究の結果は、エタノールの慢性消費がGCKのチロシンのニトロ化によってGCKの発現低下と不活性化を生じ、そのことで膵臓β細胞のアポトーシスと機能障害を引き起こすということを初めて示した。また、亜硝酸過酸化物で誘導されるATF3はGCKに対する細胞情報の上流に位置し、GCK発現低下とβ細胞アポトーシスの強力な調節因子として機能していると考えられる。</p>	