

研究・調査報告書

報告書番号	担当
416	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
<p>Chronic ethanol consumption-induced pancreatic β-cell dysfunction and apoptosis through glucokinase nitration and its down-regulation. 慢性エタノール摂取によって誘導される膵臓β細胞の機能異常とグルコキナーゼのニトロ化とそのダウンレギュレーションを介した細胞死</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)	
<i>J Biol Chem.</i> 2010 Nov 26;285(48):37251-62.	
キーワード	
慢性エタノール摂取、膵臓 β 細胞、グルコキナーゼ、ニトロ化、細胞死	
要旨	
<p>慢性エタノール摂取は2型糖尿病の独立危険因子として知られているが、2型糖尿病の進行との関係については議論がある。本研究では、慢性アルコール摂取が膵臓のβ細胞の機能異常に与える影響と生成したペルオキシ亜硝酸のグルコースホメオスタシス障害への関与について調べた。この結果、慢性エタノール投与によるグルコキナーゼ、Glut2、インシュリン発現の減少と協調し、インシュリン分泌やATP産生を媒介する膵臓β細胞の能力が減少することがわかった。siRNAによるATF3の特異的阻害がエタノールによる膵臓β細胞の細胞死や機能異常を減少させ、エタノールによるグルコキナーゼ、インシュリン、pancreatic duodenal homeobox-1のダウンレギュレーションを回復させることがわかった。グルコキナーゼの不活性化とダウンレギュレーションはエタノール代謝で生成するペルオキシ亜硝酸によって調節されており、チロシンのニトロ化修飾の関連が示唆された。グルコキナーゼのチロシンのニトロ化がpBadとの結合を阻害し、グルコキナーゼのミトコンドリアへの移行がユビキチン化に続き、プロテアソームによるグルコキナーゼの分解をもたらした。以上より、慢性アルコール摂取がグルコキナーゼのチロシンのニトロ化を誘導することでグルコキナーゼのダウンレギュレーションと不活性化を誘導し、膵臓β細胞の細胞死と機能異常をもたらすことが示唆された。ペルオキシ亜硝酸によって誘導されるATF3がグルコキナーゼのダウンレギュレーションとβ細胞の細胞死の上流調節因子と予想される。</p>	