

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-180	12-204	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Alcohol-associated folate disturbances result in altered methylation of folate-regulating genes. アルコールによる葉酸代謝の障害は葉酸調節遺伝子のメチル化を変化させる		
<b>執筆者</b>		
Wani NA, Hamid A, Kaur J.		
<b>掲載誌</b>		
Mol Cell Biochem. 2012;363(1-2):157-66.		
<b>キーワード</b>		
アルコール、葉酸、 $\gamma$ グルタミルヒドロラーゼ、ホリルポリグルタミン酸シンターゼ、メチル化		
<b>要 旨</b>		
<p><b>目的:</b>葉酸は哺乳類の細胞の代謝、エネルギー、分化、成長を維持する上で重要な働きをしている。葉酸はグルタミン酸がいくつか結合したポリグルタミン酸構造をしている。葉酸の欠乏は胎児の発達障害やいくつかのガンの発症に関係し、アルコール依存症で頻繁にみられる症状である。葉酸の定常的な蓄積は、葉酸にグルタミン酸を加える酵素であるホリルポリグルタミン酸シンターゼ (FPGS) とそれを取り除く酵素である <math>\gamma</math> グルタミルヒドロラーゼ (GGH) の二つの酵素に依存している。これらの酵素の働きで葉酸は細胞膜を通過して輸送されることが可能になる。GGH の過剰発現と FPGS 発現の低下は細胞内でのポリグルタミン酸化葉酸の減少と細胞外への流出の増加につながり、薬物に対する抵抗性や葉酸欠乏が生じる。この研究では、アルコール依存症での葉酸恒常性に関係すると考えられる GGH 活性と FPGS 発現、およびこれらの酵素やその輸送体(プロトン共役葉酸トランスポーターPCFT、還元型葉酸キャリアーRFC)のエピジェネティックな DNA 修飾による調節について検討した。</p> <p><b>方法:</b>エタノール(1 g/体重 kg/日)を3ヶ月間投与したラットの組織の GGH 酵素活性と FPGS の mRNA 発現を測定した。葉酸量変化の結果として生じる DNA のメチル化は高感度融解温度曲線解析(HRM)法で測定した。</p> <p><b>結果:</b>エタノール投与は GGH 活性に影響しなかったが、FPGS の mRNA 発現を減少させた。さらに、エタノールの投与でポリグルタミン酸化葉酸量と葉酸総量は低下し、葉酸輸送体 PCFT と RFC 遺伝子のメチル化の組織特異的な亢進や低下を生じた。また、エタノール投与ラットの小腸と腎臓では FPGS 遺伝子の過剰なメチル化がみられた。しかし、GGH 遺伝子のメチル化に変化はなかった。</p> <p><b>結論:</b>エタノールは、葉酸からポリグルタミン酸を取り除く GGH による脱抱合反応を障害しないが、FPGS によるモノグルタミン酸化葉酸からポリグルタミン酸への変換を障害すると考えられる。FPGS の障害によって葉酸レベルの恒常性が維持出来なくなり、DNA のメチル化などでの障害がもたらされる。これらのことがアルコール依存症で見出される症状のいくつかに関係していると推測される。</p>		