

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-530	12-229	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>Binge alcohol-induced microvesicular liver steatosis and injury are associated with down-regulation of hepatic Hdac 1, 7, 9, 10, 11 and up-regulation of Hdac 3. 多量のアルコールによる小滴性脂肪肝や肝障害は肝 Hdac 1、7、9、10、11 の発現低下と Hdac3 の発現上昇と関連している</p>		
執筆者		
Kirpich I, Ghare S, Zhang J, Gobejishvili L, Kharebava G, Barve SJ, Barker D, Moghe A, McClain CJ, Barve S.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2012;36(9):1578-86.		
キーワード		
エタノール曝露、脂肪肝、肝障害、ヒストン脱アセチル化酵素		
要旨		
<p>目的: 過度の飲酒によるアルコールの摂取は一過性の回復可能で良性の脂肪肝を引き起こすが、一方で、脂肪肝は慢性肝障害に関連した脂肪性肝炎や肝線維症、肝硬変に進展する。慢性のエタノール摂取によって、アセチル化、メチル化、などの部位選択的なヒストンの変化と遺伝子発現の変化が生じ、ヒストンのエピジェネティック(後成的)な調節がアルコール性肝疾患の進展で重要な役割を果たしていることが報告されている。ヒストンのアセチル化は遺伝子発現制御の重要な要因であり、アセチル化によって転写活性は上昇する。一方、脱アセチル化は転写抑制に関係している。しかし、エピジェネティックなヒストンの調節がアルコール性臓器障害につながる分子的機序は分かっていない。この研究では、肝のヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の発現に及ぼすアルコール曝露の効果と、HDAC の変化がアルコール性脂肪肝にどのように関与しているか検討した。</p> <p>方法: マウスを用い、エタノール(4.5 g/kg)は胃内へ 12 時間間隔で 3 回投与した。肝臓を採取し、HDAC 活性および mRNA 発現、ヒストンアセチル化、脂肪肝および肝障害の状態、脂肪酸合成酵素(Fas)の発現、カルニチンパルミトイル基転移酵素 1a(CPT1a)活性および mRNA 発現、HDAC9 関連 Fas プロモーターを解析した。</p> <p>結果: 多量のアルコール曝露は肝 HDAC mRNA レベルを変化させた。HDAC1、7、9、10、11 の mRNA は低下し、HDAC3 mRNA 発現は上昇した。エタノールによって肝の総 HDAC 活性は低下し、これと一致して(脱アセチル化の低下の結果)肝ヒストンのアセチル化は増加した。分子レベルで観察された変化と関連して、肝トリグリセリドの増加や血清 ALT 活性の上昇で特徴付けられる小滴性脂肪肝と肝障害がみられた。肝脂肪蓄積は Fas の上昇と CPT1a の mRNA とタンパク質発現の低下と関連していた。Fas プロモーター解析は、エタノール処置は Fas プロモーター部位での HDAC9 の結合を減少させ、転写の活性化が生じることを示した。</p> <p>結論: HDAC は肝脂肪代謝に関連する遺伝子発現(脂肪合成や脂肪酸の β 酸化に関係する遺伝子)を調節する上で重要な役割を果たしている。過度のエタノール摂取にตอบสนองして生じる HDAC の脱制御が肝脂肪蓄積での重要な病理的機序であると考えられる。</p>		