

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-530	12-232	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
The hypoxia-inducible factor-C/EBP α axis controls ethanol-mediated hepcidin repression. 低酸素誘導性転写因子-C/EBP α 系はエタノールで生じるヘプシジンの発現低下を制御している		
執筆者		
Anderson ER, Taylor M, Xue X, Martin A, Moons DS, Omary MB, Shah YM.		
掲載誌		
Mol Cell Biol. 2012;32(19):4068-77.		
キーワード		
アルコール性肝障害、低酸素、ヘプシジン、HIF、C/EBP α		
要旨		
<p>目的:アルコール性肝障害(ALD)の患者では肝臓での鉄の蓄積がみられる。鉄イオンは肝臓で酸化ストレスを生じる活性酸素種(ROS)産生を亢進し、このことはアルコール性肝障害の主要な発症要因となる。ヘプシジン(hepcidin)は肝臓で作られる小分子の抗菌ペプチドで、鉄輸送タンパク質のフェロポーチンに結合してフェロポーチンを分解し、肝細胞から末梢血への鉄の移動抑制を介して体内の鉄の恒常性維持で役割を果たしている。一方、アルコールは肝臓で低酸素性の反応を生じ、ヘプシジンの発現を抑制する。ALDでのヘプシジン情報の低下は肝臓での鉄の蓄積を生じ、このことは前述したように肝障害の要因となる。しかし、エタノール摂取後のヘプシジン発現の調節機序の詳細は不明であり、この研究ではこの点について検討した。</p> <p>方法:低酸素誘導性転写因子(HIF)の構成タンパク質である HIFα、HIFβ、およびアリアル炭化水素受容体核内輸送体(Arnt)、さらに HIF の分解に関与する vonHippel Lindau 腫瘍抑制タンパク(VHL)の発現を欠損させたノックアウト(KO)マウスを用いた。HIF 情報伝達に関わるタンパク質の量と発現の変化はウエスタンブロット法と RT-PCR で検討した。マウスへのエタノール処置は 12 時間ごとに 5-7.5 mg/kg を投与して行った。</p> <p>結果:急性アルコール性肝障害のモデルマウスで肝臓での低酸素状態が亢進した。KO マウスでの HIF 機能の抑制で、(低酸素状態を介した)エタノールによるヘプシジン発現の抑制は回復した。一方、肝 HIF を過剰発現させたマウスでの結果は、ヘプシジンの発現抑制には HIF-1αおよび HIF-2αの両方が関与していることを示している。エタノール処置は、核でヘプシジンの発現に関与している転写因子 C/EBPαの発現を低下させた。C/EBPαの発現を上昇させる処置は、エタノールあるいは HIF の過剰発現で生じたヘプシジンの発現抑制を改善した。</p> <p>結論:エタノールによるヘプシジン発現の抑制には HIF に依存した C/EBPαの発現低下が関与している。エタノールで生じる肝臓 HIF の安定化は、C/EBPαのプロテオソームでの分解を導き、ヘプシジン活性化の抑制につながる。この研究の結果は、低酸素によるヘプシジン発現の調節機構に新たな観点をもたらすものであり、肝臓の HIF を標的とした処置は ALD の治療法となる可能性を示している。</p>		