

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	12-241	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Alcohol-induced one-carbon metabolism impairment promotes dysfunction of DNABase excision repair in adult brain. アルコールによる 1 炭素代謝の障害は成人の脳での DNA 塩基切断の修復機能不全を増強する		
執筆者		
Fowler AK, Hewetson A, Agrawal RG, Dagda M, Dagda R, Moaddel R, Balbo S, Sanghvi M, Chen Y, Hogue RJ, Bergeson SE, Henderson GI, Kruman II.		
掲載誌		
J Biol Chem. 2012;287(52):43533-42.		
キーワード		
アルコール、1 炭素代謝、DNA 修復、神経変性、メチレン四水素葉酸還元酵素		
要 旨		
<p>目的:脳は慢性的なアルコールの乱用で影響を受ける主要な臓器であるが、どのような機序でアルコールが脳に障害を与えるか不明なままである。アルコール代謝産物(活性酸素種、アセトアルデヒド)はDNAを障害し、DNAの修復機能が不全な状態では遺伝子の不安定化とその結果として神経変性や発がんを生じる。長期のアルコール曝露が 1 炭素代謝(OCM:炭素が 1 個から成るメチル基やメチレン基の代謝で DNA のメチル化などに関係する。補酵素として葉酸が関与する。)の障害と OCM 反応の抑制を生じることが知られている。OCM は DNA スクレオチドや DNA 修復の前駆物質の生合成、DNA メチル化の為に S-アデノシルメチオニンの産生に関与し、遺伝子安定性で重要な働きをしている。しかし、アルコールによる OCM の変化が神経変性などにどのような関与をしているのか不明である。この研究では、この点について検討した。</p> <p>方法:マウスに液体飼料で 3 週間エタノール(5%)を投与し、組織化学的(神経細胞死、DNA 障害)および生化学的(OCM、DNA 修復)な解析を行った。一部の実験では、メチレン四水素葉酸還元酵素(MTHFR)欠損マウスを使用した。</p> <p>結果:3週間のエタノールの投与で、脳のDNA障害は増加し、DNA修復は抑制され、神経細胞死がみられた。これらの変化と一致して、OCM 機能障害のマーカーである血中ヘモシステインレベルは上昇していた。短期間(4日)のエタノール投与では OCM の障害はなく DNA 修復機能への影響も見られなかった。OCM の律速酵素である MTHFR を欠損した(OCM 機能不全)マウスへの慢性エタノール投与で DNA 修復機能不全が増強された。</p> <p>結論:OCM の状態がアルコールによる DNA 障害と修復、DNA の安定性を決定する要因であることから、OCM の機能不全はアルコールによって脳遺伝子の不安定性が生じる際の原因的役割を果たしている。多くのヒトに MTHFR の遺伝子変異(<i>Mthfr</i> 677C→T)のあることが知られているが、MTHFR 遺伝子変異は、発がんの危険性を増加させるだけでなく、OCM の機能不全を介して、脳に対するアルコールの有害作用(神経変性)を増悪することが示唆される。</p>		