

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-530	12-257	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>Prenatal ethanol exposure causes glucose intolerance with increased hepatic gluconeogenesis and histone deacetylases in adult rat offspring: reversal by tauroursodeoxycholic acid. ラットで出生前のエタノール曝露は出生仔での肝糖新生とヒストン脱アセチル化の上昇を伴ったグルコース不耐性を生じる:タウロウルソデオキシコール酸による回復</p>		
執筆者		
Yao XH, Nguyen HK, Nyomba BL.		
掲載誌		
PLoS One. 2013;8(3):e59680.		
キーワード		
エタノール、胎児性アルコール曝露、グルコース不耐性、HDAC		
要旨		
<p>目的:不適切な子宮内環境は肥満や 2 型糖尿病の病理で重要な役割を果たしている。出生前のアルコール曝露で、グルコースや脂質の恒常性やインスリン抵抗性が変化することが報告されているが、詳細は不明である。ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) は糖新生の調節に関与している。サーチュイン-2 は HDACIII に属し、糖新生に関わる酵素であるホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ (PEPCK) を直接的に脱アセチル化し、また、間接的には PGC-1α と foxo1 の脱アセチル化による PEPCK への作用によって糖新生を調節している。このように、ラットの出生前のエタノール曝露は、出生仔でのグルコース産生の上昇を生じ、このことには細胞ストレスによるタンパク質アセチル化の調節が関与していると考えられる。この研究はこれらの点について検証した。</p> <p>方法:妊娠 1-7 日 (初期)、8-14 日 (中期)、15-21 日 (後期) にエタノールを投与した雌ラットから出生した雄ラット仔を用いた。タウロウルソデオキシコール酸 (TUDCA、15 mg/kg) は、出生前エタノール処置の出生仔 (13 週齢) に 3 週間投与した。出生仔での糖代謝 (糖負荷試験)、糖新生、グルコース-6-リン酸と糖代謝関連酵素の PEPCK、肝フリーラジカル、HDAC 類、アセチル化 foxo1、アセチル化 PEPCK、そして、小胞体ストレスのマーカーとして C/EBP 相同性タンパク質の変化について測定した。</p> <p>結果:妊娠期の 3 週間 (初期、中期、後期) のうちのいずれの 1 週間のエタノール処置でも、出生仔の糖新生、糖新生関連遺伝子、酸化ストレス、小胞体ストレス、サーチュイン-2、HDAC3、4、5、7 は上昇した。反対に、出生前のエタノール投与は、HDAC の上昇を反映して、foxo1 と PEPCK でのアセチル化を低下させた。エタノール投与出生仔の TUDCA の処置は、これらの異常を回復した。</p> <p>結論:ラットの出生前のエタノール曝露は長く持続する酸化ストレスと小胞体ストレスを生じ、そのことで糖新生遺伝子発現が増加すると考えられる。HDAC タンパク質は foxo1 と PEPCK を脱アセチル化することで糖新生の上昇に関与している。これらの異常は、エタノール曝露の時期が胚発生の時期を含めた妊娠期のいずれの時期 (1 週間) であっても生じ、出生後も長く持続する。また、TUDCA 処置は酸化ストレスと小胞体ストレスを阻害し、出生前のエタノール曝露による異常が回復することから、出生前エタノール曝露に伴うグルコース不耐性に対して TUDCA が治療的に有効であるものと考えられる。</p>		