

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-900	14-254	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Adamts1 mediates ethanol-induced alterations in collagen and elastin via a FoxO1-sestrin3-AMPK signaling cascade in myocytes. 心筋細胞で Adamts1 は FoxO1-セストリン 3-AMPK 情報伝達系を介してエタノールで生じるコラーゲンとエラスチンの変化に関与している		
<b>執筆者</b>		
Hong-Brown LQ, Brown CR, Navaratnarajah M, Lang CH.		
<b>掲載誌</b>		
J Cell Biochem. 2015; 116(1):91-101. doi: 10.1002/jcb.24945.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール、マトリックメタロプロテアーゼ、FoxO1、AMPK、コラーゲン、エラスチン、Adam1		25142777
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 過剰なエタノールの消費は、心筋線維症、肝硬変、膵臓炎の発症原因となる。これらの線維症に共通な特徴は、コラーゲン (Col) のような細胞外マトリックス構成成分の異常な産生である。Col のタンパク分解性の崩壊は、マトリックメタロプロテアーゼ (MMP) やディスインテグリンとメタロプロテアーゼ領域を含んだタンパク質分解酵素 (Adamts1) によって調節されている。これまでの研究で、慢性的なエタノール消費で心臓の Adamts1 遺伝子発現が亢進すること、また、エタノールは心筋細胞でのタンパク合成と mTOR1 機能を低下させることが示されている。mTOR の機能調節には AMP 活性化キナーゼ (AMPK) 関連情報伝達系 [FoxO-セストリン-AMPK-mTOR] が関与している。しかし、エタノールの Adamts1 と AMPK との関連に対する影響は良く分かっていない。本研究は、C2C12 心筋細胞モデルを用いて、これらの点について検証した。</p> <p><b>方法:</b> C2C12 マウス筋芽細胞を使用した。エタノール (100 mM) は細胞へ 18-24 時間処置し、タンパク質の変化はウエスタンブロット法で、mRNA の変化は RT-PCR 法で測定した。Adamts1 の機能は、Adamts1 への O-結合型 <math>\beta</math>-N-アセチルグルコサミン (O-GlcNAc) 付加の測定で解析した。また、Adamts1 機能を阻害する内因性阻害タンパク質 (TIMP3) と Adamts1 との相互作用を免疫沈降法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> C2C12 細胞のエタノール処置で、エラスチン (Ela) [結合組織の構造タンパク質でコラーゲン線維を束ねる役割を持つ] は減少し、Col は増加した。これらの変化は Adamts1 の機能亢進を示す O-GlcNAc 付加の増加と関連していた。一方、Adamts1 の RNA 干渉による発現抑制で、エタノールによる Ela と Col レベルの変化は阻止された。同様の結果は、MMP の阻害剤 GM6001 の処置によっても得られた。エタノールは TIMP3 レベルには影響しないが、Adamts1 と TIMP3 の相互作用を低下させた。AMPK 阻害剤コンパウンド C の処置は、エタノールによる Col の増加と Adamts1 の O-GlcNAc 付加の増加を阻止した。また、FoxO1 阻害剤の処置は、エタノールによる AMPK リン酸化の亢進と Adamts1 の O-GlcNAc 付加の増加を阻止した。エタノールの処置は、(AMPK の活性化を生じる) セストリン 3 レベルの上昇とセストリン 3 と AMPK との結合を亢進した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、エタノールは、心筋細胞で Adamts1 依存性の様式でコラーゲンとエラスチン量を調節していることを示している。さらに、Adamts1 の機能調節には、FoxO1-セストリン 3-AMPK 情報伝達系が関与していることが示唆される。エタノールで生じる Adamts1 の変化が心筋線維化に関連していると考えられる。</p>		