

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	15-237	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Novel role for carbohydrate responsive element binding protein in the control of ethanol metabolism and susceptibility to binge drinking. 炭水化物応答転写因子結合タンパク質のエタノール代謝と過剰飲酒に対する感受性の調節における新たな役割		
執筆者		
Marmier S, Dentin R, Daujat-Chavanieu M, Guillou H, Bertrand-Michel J, Gerbal-Chaloin S, Girard J, Lotersztajn S, Postic C.		
掲載誌		
Hepatology. 2015; 62(4):1086-100. doi: 10.1002/hep.27778.		
キーワード		PMID:
アルコール、脂肪肝、ChREBP、サーチュイン 1		25761756
要旨		
<p>目的: 多くの研究にもかかわらず、脂肪肝や肝硬変、肝細胞がんなどのアルコール性肝臓病 (ALD) の進展に関係している機序は不明である。転写因子の炭水化物応答転写因子結合タンパク質 (ChREBP) は、生理的状态や非アルコール (Alc) 性脂肪肝で、肝臓における脂肪酸新規合成調節の主要な因子として知られている。ChREBP の標的には、脂質生成関連遺伝子だけではなく、NAD 依存性脱アセチル化酵素サーチュイン 1 (SIRT1) があり、その発現は ChREBP で抑制される。ALD と SIRT1 機能の障害が関係していることや、SIRT1 の薬理的刺激が ALD に抑制的に働くことが示されている。しかし、ALD において SIRT1 と ChREBP 間の相反的な調節の重要性は検討されていない。本研究は、この点について、急性過剰飲酒マウスモデルで検討した。</p> <p>方法: 雄性 C57BL/6J マウスを用い、初代培養肝細胞の調製と <i>in vivo</i> 過剰飲酒モデル作成を行った。エタノール (EtOH) は、3.5 g/kg を胃管投与した。一部の実験は、外科手術で肝葉切除をされた患者の肝臓から調製した肝細胞とヒト肝がん由来細胞株 HepG2 細胞を使用した。タンパク質は免疫沈降法とウエスタンブロット法で、遺伝子発現は qPCR 法で解析した。</p> <p>結果: マウスへの EtOH 投与後 6 時間以内に、肝臓での ChREBP のアセチル化と標的遺伝子プロモーター部位への動員が上昇した。EtOH による ChREBP のアセチル化は、Alc 脱水素酵素 (ADH) 活性の阻害で抑制され、Alc の代謝に依存していることが示された。アセチル化欠損変異 ChREBP の HepG2 細胞への導入で、EtOH による ChREBP 活性化は抑制された。また、EtOH 投与マウス肝臓での RNA 干渉による ChREBP の抑制は、脂肪生成経路の阻害を介して Alc によるトリグリセリドの蓄積を阻止したが、一方で、低体温、血中アセトアルデヒド濃度上昇、死亡率の増加をもたらした。これらの変化には、ADH 活性の低下による肝臓 EtOH 代謝の障害が関連していた。Alc 投与マウス肝臓での SIRT1 の発現と活性は低下していたが、ChREBP の発現抑制によって対照レベルへ回復した。結果として、ADH のアセチル化は低下し、ChREBP は SIRT1 発現の直接的な制御を介して EtOH 代謝と ADH 活性を調節していることが示唆された。EtOH 処置肝細胞で低下した SIRT1 活性のレスベラトロールの前処置による回復で、ADH タンパク質レベルとアセチル化の低下が生じた。</p> <p>結論: 本研究は、EtOH による ChREBP アセチル化が、過剰飲酒状態での脂肪蓄積で重要な役割を果たしていることを示した。さらに、ChREBP は急性 EtOH に応答して SIRT1 発現を直接制御し、効率的な肝臓 EtOH 代謝を調節していることを示し、EtOH 代謝での ChREBP の新たな役割と過剰飲酒による中毒に対する ChREBP の防御効果が示唆される。</p>		