

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
286	札幌医科大学医学部薬理学講座
題名 (原題/訳)	
<p>Involvement of histone acetyltransferase (HAT) in ethanol-induced acetylation of histone H3 in hepatocytes: potential mechanism for gene expression.  肝細胞ヒストン H3 のエタノールによるアセチル化におけるヒストンアセチル化酵素 (HAT) の関与</p>	
執筆者	
Park PH, Lim RW, Shukla SD.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 289(6): G1124-1136 (2005)	
キーワード	
ヒストン、アセチル化、ヒストンアセチル化酵素 (HAT)、遺伝子発現、肝細胞	
要 旨	
<p>エタノール処置は肝臓での遺伝子発現を増加させる。しかし、その機序は明白には分かっていない。ヒストンのアセチル化は転写活性を亢進することが示されている。我々はラット肝細胞でエタノールによるヒストン H3 のアセチル化についてその特徴と機序について検討した。免疫組織化学的、またイムノプロット法での解析結果はエタノール処置で H3 アセチル化が 9 番目のリジン (Lys9) で有意に増加していることを示した。ラットへエタノールを急性投与し、組織を <i>in vitro</i> で解析しても同じ結果が得られた。エタノール処置肝細胞からの核抽出液では H3 ペプチドのアセチル化が、エタノール無処置肝細胞と比べて高レベルで増加していた。このことから、エタノールはヒストンアセチル化酵素 (HAT) の発現量か活性のいずれかを増加していると考えられた。異なった H3 ペプチドを用いた結果では、エタノールは H3-Lys9 を標的としている HAT を選択的に調節していることが示された。エタノール代謝物である酢酸の処置は、エタノールと同様の H3-Lys9 のアセチル化増加、HAT 調節を生じた。このことは、酢酸がエタノールの HAT に対する効果を仲介していることを示唆している。MEK や JNK の阻害剤、U0126 と SP600125 はエタノールによる H3 アセチル化を抑制したが、p38 MAPK の阻害剤 (SB203580) は阻害しなかった。しかし、U0126 と SP600125 はエタノールの HAT に関する効果に影響せず、ERK と JNK は HAT が関与しない異なった経路でヒストンアセチル化を調節しているものと考えられる。クロマチン免疫沈降実験は、エタノールがアセチル化された H3-Lys9 と I 型アルコール脱水素酵素 (ADH I) 遺伝子の結合を増加していることを示した。これらの結果は、エタノールが HAT の調節を介して H3-Lys9 のアセチル化を増加し、そしてヒストンアセチル化がエタノールによる ADH I の遺伝子発現の機序である可能性について初めて示したものである。</p>	