

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	20-214	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Role of elevated intracellular s-adenosylhomocysteine in the pathogenesis of alcohol-related liver disease. アルコール関連肝疾患における細胞内 S-アデノシルホモシステイン上昇の役割		
執筆者		
Arumugam MK, Talawar S, Listenberger L, Donohue TM Jr, Osna NA, Kharbanda KK.		
掲載誌		
Cells. 2020; 9(6):E1526. doi: 10.3390/cells9061526.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患、脂肪肝、S-アデノシルホモシステイン(SAH)、リパーゼ、ペリリピン、3-デアザアデノシン		32585865
要旨		
<p>目的:アルコール関連肝障害(ALD)の最初の症状は、肝臓細胞質で大型の脂肪滴(LD)が蓄積する脂肪症の出現である。LDは、トリグリセリド(TG)とコレステロールエステルを含む中性脂肪の核で構成されている。LD表面は、ペリリピン(PLIN1~5)、構造タンパク質、代謝酵素、膜輸送タンパク質、情報タンパク質などで覆われており、これらのLD関連タンパク質は貯蔵TGの脂肪分解の調節を通じて重要な機能を果たしている。先に我々は、ALDでの病理的変化が、アルコールによる細胞内S-アデノシルホモシステイン(SAH)の増加と相関していることを報告した。このことから、本研究は、細胞内SAHの実験的な増加のみで、アルコール曝露後と類似の脂肪化が生じるかどうか検討を加えた。</p> <p>方法:Wistar系ラットから調製した肝細胞をコラーゲン表面処理プレートで培養して用いた。TGは診断キットで測定した。肝細胞のタンパク質(PLIN2、脂肪酸合成酵素、SREBP1[ステロール調節配列結合蛋白1])発現は免疫蛍光染色-蛍光顕微鏡法で測定した。mRNAはqR-PCR法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果:肝細胞の3-デアザアデノシン(DZA、20-50 μM、4時間)[SAH分解酵素SAHヒドロラーゼの阻害剤]処置で、用量に依存して、大型のLDとTGの蓄積が増加した。TGとLDの増加には、LD数とサイズの調節に働いているLD関連タンパク質(PLIN2、PLIN3、PLIN5)のmRNAおよびタンパク質レベルの増加が伴っていた。さらに、DZA処置は、脂肪蓄積を阻止するリパーゼレベルを低下させ、脂質生成(SREBP1、脂肪酸合成酵素、CIDEA)や脂肪酸輸送(FABP4)に関与する因子の発現を増加した。</p> <p>結論:本研究の結果は、DZA処置による細胞内SAHの上昇は、肝細胞でLDの成長と蓄積に関与する分子機構を調節し、アルコール曝露後と同様の、肝細胞での脂肪蓄積の促進を生じることを示している。エタノールによるメチオニン代謝経路の変化(SAHの増加)は、アルコール性脂肪肝の特徴であるLD蓄積の促進で重要な役割を果たしていることが示唆される。</p>		