

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	21-223	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Elevated S-adenosylhomocysteine induces adipocyte dysfunction to promote alcohol-associated liver steatosis. S-アデノシルホモシステインの増加は脂肪細胞の機能不全を生じ、アルコール性肝脂肪症を促進する		
執筆者		
Arumugam MK, Chava S, Rasineni K, Paal MC, Donohue TM Jr, Osna NA, Kharbanda KK.		
掲載誌		
Sci Rep. 2021; 11(1):14693. doi: 10.1038/s41598-021-94180-x.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、S-アデノシルホモシステイン SAH、脂肪細胞 3-デアザアデノシン DZA、アディポカイン		34282217
要旨		
<p>目的: 脂肪細胞は脂肪組織の主要構成成分で TG の貯蔵部位として機能している。脂肪細胞が免疫系や代謝と行動の重要な調節因子であることが明らかになっている。慢性アルコール曝露は、肝臓での酸化ストレスの増加、細胞死、炎症性応答に関連している。また、慢性アルコール投与で脂肪細胞の脂肪分解が増加し、保護的アディポカインの分泌が低下して、これらは、アルコール性肝疾患 (ALD) 病理に関与している。さらに、慢性アルコール消費で脂肪細胞 S-アデノシルホモシステイン (SAH) レベルが増加し、S-アデノシルメチオニン:SAH 比の低下(メチル化障害)でホルモン感受性リパーゼの活性化が亢進し、脂肪分解が促進される。本研究は、細胞内 SAH の増加のみで、アルコール投与で見られる脂肪組織での病理で変化を生じるかどうか検討した。</p> <p>方法: マウス 3T3-L1 細胞を使用して、3-デアザアデノシン (DZA) [SAH 加水分解酵素阻害剤] を 1-100 μM を 24 時間処置し、処置後、アディポネクチン (ELISA 法)、遊離グリセロール、遊離脂肪酸、アディポカインレベル、グリセロール-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (G-3-PDH、脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化(関与)活性を測定した。脂肪細胞の脂肪滴は BODIPY 染色で評価し、細胞内 SAH は HPLC で分析した。脂肪細胞組織は免疫蛍光染色法で解析した。mRNA は RT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果: DZA 処置で、脂肪細胞脂肪分解の増強(細胞内 TG の低下)、脂肪滴サイズの低下、グリセロールと遊離脂肪酸の細胞外への遊離上昇が生じた。また、DZA 処置で細胞内 SAH は増加し、メチル化能力の低下が生じた。これらの結果は、脂肪トリグリセリドリパーゼ (ATGL) とホルモン感受性リパーゼの両方の活性化と一致していた。また、DZA 処置は脂肪滴関連タンパク質のペリリピン 1 [ATGL 活性を阻害] 発現を低下させ、FABP4 [脂肪分解を促進] 発現を増加させた。さらに、DZA は脂肪細胞分化因子 (PPARγ、C/EBP) の発現を低下させ、アディポネクチンとレプチンの分泌障害を生じたが、一方、炎症促進性サイトカイン IL-6、TNF、MCP-1 の遊離を増加した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、3T3-L1 脂肪細胞で DZA 処置のみで生じる細胞内 SAH の増加が、脂肪分解とアディポカイン分泌の調節障害、炎症促進性サイトカイン分泌の増加を引き起こすことを示している。DZA 処置による細胞内 SAH の選択的上昇はエタノールの効果を模倣し、脂肪細胞の機能不全を生じる。アルコールによる脂肪細胞 SAH レベルの増加(メチオニン代謝経路の機能不全)が ALD の病理と進展に関与していることが示唆される。</p>		