

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-180	B-520	21-231	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Effect of chronic alcohol exposure on gut vitamin B7 uptake: involvement of epigenetic mechanisms and effect of alcohol metabolites. 腸ビタミン B7 取込みに対する慢性アルコール曝露の効果:エピジェネティック機序とアルコール代謝物の効果			
執筆者			
Ramamoorthy K, Sabui S, Srinivasan P, Al-Juburi S, Pham Q, Chu BD, Simoes RD, Fleckenstein JM, Said HM.			
掲載誌			
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2021; 321(2):G123-G133. doi: 10.1152/ajpgi.00144.2021.			
キーワード			PMID:
アルコール、ビオチン B7、エピジェネティックス、human enteroids/colonoids			34077272
要旨			
<p>目的: ビタミン B7(ビオチン)は健康に必須で、その欠損や最適以下のレベルが慢性アルコール中毒症など、さまざまな状態で生じる。ヒトを含めた哺乳類は、ビオチンを腸管吸収を介して食物と腸内微生物叢から摂取している。吸収過程は輸送体仲介性で、ナトリウム依存性マルチビタミン輸送体(SMVT; <i>SLC5A6</i>)が関与している。先に我々は細胞モデルで、慢性 Alc 曝露(CAB)が <i>Slc5a6</i> 転写抑制を介して小腸/大腸でのビオチン取込み(Up)を阻害することを示した。しかし、このエタノールによる抑制を仲介している転写/エピジェネティック因子は不明である。さらに、腸内細菌叢と宿主組織による Alc 代謝で生成する Alc 代謝物のビオチン Up に対する効果も分かっていない。本研究は、CAB が小腸と大腸のビオチン Up と SMVT 発現を阻害するかどうか、ヒト分化単層エンテロイドおよびコロノイドで検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウス、Caco-2 細胞、NCM460 細胞、健常人から調製した培養ヒト単層エンテロイド[小腸上皮オルガノイド]およびコロノイド[大腸上皮オルガノイド]を使用した[オルガノイド:自己複製、自己組織化が可能であり、臓器の機能を発揮する初代組織または幹細胞に由来する <i>in vitro</i> の 3D 細胞集合体]。マウスのエタノール処置は、LieberDeCarli 液体飼料で 4 週間行った。<i>SLC5A6</i> プロモーター領域の DNA メチル化はバイサルファイトシーケンス法で、ヒストンの変化は ChIP-qPCR 法解析した。mRNA は RT-qPCR 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: 単層エンテロイドの Alc(200 mM、96 時間)曝露でビオチン Up と SMVT 発現が減少した。また、Caco-2 細胞(<i>in vitro</i>)とマウス(<i>in vivo</i>)の CAB で、<i>Slc5a6</i> プロモーター活性に必要な核内因子 KLF-4 の発現が抑制された。Caco-2 細胞の Alc 曝露で、H3K4me3 と H3K9Ac(活性化マーカー)発現が低下し、H3K27me3(抑制マーカー)発現が増加して、<i>SLC5A6</i> の Alc 抑制効果は、プロモーター領域のメチル化状態の変化によると示唆された。NCM460 細胞と単層コロノイドの Alc 曝露で、ビオチン Up と SMVT 発現が抑制され、さらに、Alc 代謝物のアセトアルデヒド、パルミチン酸エチル、オレイン酸エチルの曝露(96 時間)で、ビオチン Up と SMVT 発現が阻害された。</p> <p>結論: 本研究果の結果は、腸ビオチン Up に対する CAB の阻害効果と腸上皮細胞での <i>SLC5A6</i> 転写阻害を仲介している転写的/エピジェネティック機序を明らかにし、また、Alc 代謝物も腸でビオチン Up を阻害する能力があることを示している。</p>			