

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	神戸宏樹
論文審査担当者	主査 田中榮司 副査 大森栄・多田剛
論文題目 Chronic ethanol consumption decreases serum sulfatide levels by suppressing hepatic cerebroside sulfotransferase expression in mice (マウスにおける慢性的なエタノール投与は肝臓中セブレロシドスルホトランスフェラーゼの発現を低下させることにより血清中サルファタイド濃度を減少させる)	
(論文の内容の要旨) <p>【背景と目的】過去の疫学調査から慢性的なアルコール大量摂取と血栓症との関連が示唆されているが、両者の関連を説明するメカニズムは未だ不明である。サルファタイドはセラミド、ガラクトース及び硫酸基から構成される内因性スフィンゴ糖脂質であり、血清中サルファタイドは抗血栓作用を有することが知られているが、アルコール摂取が血清中サルファタイドに与える影響は今まで調べられていない。本研究では、慢性的なアルコール大量摂取と血栓症との関連について調べるため、マウスを用いて抗血栓作用を有することが知られている血清及び肝臓中サルファタイドに影響を与えるかどうか、またその分子機構の解明を試みた。</p> <p>【方法】野生型メスマウス (26 週齢、Sv/129 系統) をコントロール群、低用量 (0.5 g/kg/day)、中用量 (1.5 g/kg/day)、及び高用量エタノール投与群 (3.0 g/kg/day) に分類し (各群 6 匹)、エタノールを 21 日間腹腔内投与した。最終投与 2 時間後に血清及び肝臓を採取した。血清及び肝臓を用いて、中性脂肪、サルファタイド濃度を測定した。血清を用いてリポプロテイン分布、ALT、AST、エタノール濃度及び tissue factor を測定した。肝臓を用いてコレステロール定量、過酸化脂質マーカーの解析、病理組織学的解析、real-time PCR 法による mRNA の分析、イムノブロット法によるタンパク発現量解析を実施した。</p> <p>【結果】エタノール投与により血清 ALT、AST 値の上昇、血清及び肝臓中のコレステロール及びトリグリセライド量の有意な変化は認められず、肝臓の病理学的検索でも肝細胞変性や炎症、脂肪化などの病的変化は観察されなかった。一方、血清及び肝臓中サルファタイドは中及び高用量エタノール投与群で有意に減少した。サルファタイド合成酵素の一つである肝臓セブレロシドスルホトランスフェラーゼ (CST) の発現が mRNA 及びタンパクレベルで減少しており、これが血清サルファタイドの減少に関連していると考えられた。さらに CST の低下は肝臓での過酸化脂質量と逆相関しており、CST の発現低下における酸化ストレスの関与が示唆された。さらに、典型的凝固促進因子の一つである血清中 tissue factor レベルは中及び高用量エタノール投与群で有意に増大し、血清サルファタイドレベルの減少に逆相関していた。</p> <p>【結論】慢性的なアルコール大量摂取では血清中サルファタイドが減少した。これは肝臓での酸化ストレス増加、CST の発現低下に関連していると考えられた。これらの結果は、慢性的なアルコール多飲者における心血管系及び脳血管イベントの発症率の増加を説明する新たな知見を提示している。</p>	