

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	13-249	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>MiR-214 promotes the alcohol-induced oxidative stress via down-regulation of glutathione reductase and cytochrome P450 oxidoreductase in liver cells.</p> <p>肝細胞でマイクロ RNA-214 はグルタチオン還元酵素とチトクローム P450 酸化還元酵素の発現抑制を介してアルコールによる酸化ストレスを亢進する</p>		
執筆者		
Dong X, Liu H, Chen F, Li D, Zhao Y.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2014; 38(1):68-77. doi: 10.1111/acer.12209.		
キーワード		PMID:
アルコール、酸化ストレス、マイクロ RNA-214、グルタチオン還元酵素		23905773
要旨		
<p>目的: アルコール性肝障害 (ALD) の病理生理的過程への酸化ストレスの関与は良く知られている。慢性的で過剰なアルコールの摂取で、活性酸素種の産生と抗酸化酵素活性の低下が生じ、酸化ストレスが亢進する。一方、近年、ALD とマイクロ RNA (miRNA) との関連についていくつか報告されている (miR-212, miR-155, miR-199)。しかし、酸化ストレスを標的とする miRNA の役割についてはこれまでに報告されていない。コンピュータ検索の結果から、miR-214 がグルタチオン還元酵素 (GSR) とチトクローム P450 酸化還元酵素 (POR) に結合することが示された。本研究の目的は、GSR と POR 遺伝子が miR-214 の標的となり、肝細胞でのアルコールによる酸化ストレスに関与するかどうか検討することである。</p> <p>方法: ヒト肝癌細胞 (Bel7402)、HEK293 細胞、ラット正常肝細胞 (BRL) を使用した。各々の細胞に miR-214 を遺伝子導入して発現させ、エタノール (50~250 mM) を処置した (0.5~36 時間)。別に、Wistar 系ラットへエタノール (2 g/kg) を 4 週間投与した。GSR と POR のタンパク質レベルはウエスタンブロット法で、その酵素活性は分光光度法で、miR-214 発現は RT-PCR 法で測定した。酸化ストレスの指標として、総抗酸化能 (T-AOC) とマロンジアルデヒド (MDA) を解析した。</p> <p>結果: miR-214 を発現させた細胞では、miR-214 は GSR と POR の 3'-UTR 非翻訳領域に特異的に結合し、GSR と POR の発現ならびに酵素活性を抑制した。エタノールの細胞への処置で、処置時間と処置濃度に依存した様式で miR-214 の発現は上昇し、同時に GSR と POR のタンパク質発現と酵素活性は低下した。また、miR-214 発現細胞のエタノール処置で、T-AOC は減少し、MDA レベルは上昇した。miR-214 の阻害によって、エタノールで生じたこれらの変化は抑制された。in vitro の培養細胞での場合と同様に、エタノール投与 (4 週間) ラットの肝細胞で miR-214 発現は上昇し、GSR と POR のタンパク質発現と酵素活性は低下していた。</p> <p>結論: 本研究は、肝細胞でアルコールが miR-214 の発現上昇を介して GSR と POR の発現を抑制し、酸化ストレスを生じることを初めて報告した。酸化ストレス経路の miRNA による制御機序は、アルコール性肝障害を改善する新たな治療標的の可能性を示すものである。</p>		