

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	15-205	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Alcohol-induced miR-27a regulates differentiation and M2 macrophage polarization of normal human monocytes. アルコールで誘導される miR-27a はヒト健常者の単球の分化と M2 マクロファージ分極化を制御している		
執筆者		
Saha B, Bruneau JC, Kodys K, Szabo G.		
掲載誌		
J Immunol. 2015; 194(7):3079-87. doi: 10.4049/jimmunol.1402190.		
キーワード		PMID:
アルコール、肝障害、C 型肝炎ウイルス、マイクロ RNA、miR-27a、マクロファージ		25716995
要旨		
<p>目的: アルコール乱用は、肝組織炎症、脂肪肝、アルコール性肝炎、肝硬変などの肝臓病発症の一番の原因である。単球やマクロファージに対するアルコールの免疫調節性効果が、アルコール肝臓病に関係していることが示されている。また、アルコールは C 型肝炎ウイルス(HCV)感染患者が肝硬変や肝臓がんを発症し、死亡率が上昇する要因である。アルコールの使用は、生体防御を損ない、サイトカイン産生と単球/マクロファージの活性化に影響を与える。しかし、アルコールが HCV 感染に応答する単球の機能を調節する機序は分かっていない。本研究では、アルコールと HCV は単球の表現型と機能に相乗的な効果をもたらすという仮説について検証した。</p> <p>方法: 被験者は、アルコール使用障害歴のない健常者(男性 4 名、女性 13 名、23-57 歳)で急性アルコール摂取(ウオッカ(40%^{v/v})を 2 mL/kg)前(対照)と摂取 24 時間後に、末梢血から単球を分離し実験に供した。単球は FACS 法で、マイクロ RNA(miR)は miRNA reverse transcription kit で解析した。</p> <p>結果: 健常者で急性摂取されたアルコールは、循環 CD14⁺単球での CD16⁺、CD68⁺、M2 マーカー(CD206⁺、DC-SIGN⁺)発現タイプを増加した。培養単球を用いた in vitro の実験で、HCV によって誘導された CD68 と M2 マーカー(CD206、DC-SIG)発現型単球は、アルコール処置でその発現が亢進した。単球のアルコール処置あるいはアルコールと HCV 処置で、HCV のみの処置と比べて、miR-27a レベルは上昇した。単球への miR-27a 阻害剤の導入で、アルコールや HCV による単球の活性化(CD14 と CD68 発現)、分極化(CD206 と DC-SIGN 発現)、IL-10 分泌は減少し、マクロファージの分極化に miR-27a が関与していることが示された。さらに、単球への miR-27a の過剰発現で、ERK 情報伝達系の活性化を介した IL-10 分泌が増強された。さらに、miR-27a は ERK 系路で ERK 阻害タンパク質として機能している sprouty2 の発現を低下させ、(活性化を示す)ERK のリン酸化を上昇させた。</p> <p>結論: 本研究は、miR-27a の標的は sprouty2 であることを同定した。miR-27a はアルコールによる単球の活性化とマクロファージへの分極化で調節的な役割を果たしている。アルコール依存症患者の肝臓や慢性アルコール摂取モデル動物での研究が、アルコール性肝臓病における miR-27a の役割のさらなる理解につながると考えられる。</p>		