

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-520	B-540	15-230	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
The Role of miR-212 and iNOS in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction and steatohepatitis. アルコールによる腸管バリアーの障害と脂肪性肝炎における miR-212 と iNOS の役割			
執筆者			
Tang Y, Zhang L, Forsyth CB, Shaikh M, Song S, Keshavarzian A.			
掲載誌			
Alcohol Clin Exp Res. 2015; 39(9):1632-41. doi: 10.1111/acer.12813.			
キーワード			PMID:
アルコール性肝臓障害、マイクロ RNA、miR-212、腸管透過性、iNOS、ZO-1			26207424
要旨			
<p>目的:アルコール性肝障害の発症は、アルコール依存症患者の約 30%であることから、過剰なエタノール消費のみで肝障害が発症するわけではなく、他の要因が関与していることが考えられる。その一つとして腸由来エンドトキシンが示されており、アルコール摂取動物やアルコール依存症における内毒血症の発症因子として腸管壁の浸漏性が考えられている。アルコールによる腸管透過性の亢進では、細胞接着蛋白オクルディン-1 (ZO-1) のような腸管タイトジャンクションタンパク質のアルコールによる機能不全が重要な役割を果たしている。しかし、アルコールによるタイトジャンクションタンパク質の機能不全の機序は良く分かっていない。一方、マイクロ RNA の miR-212 が、ZO-1 の発現に関与していることが示されている。本研究は、アルコールによる腸管壁浸漏における miR-212 と誘導性一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の役割について検討した。</p> <p>方法:ヒト結腸がん由来 Caco-2 細胞を用いた。Caco-2 細胞の透過性は、経上皮電気抵抗とフルオレセインスルホン酸(蛍光色素)の流動で測定した。miR-212 は RT-PCR 法で測定し、タンパク質レベルはウエスタンブロット法で測定した。マウスでの実験では、C57BL/6J (WT) マウス、iNOS 欠損マウス、miR-212 抑制マウスを用い、エタノール (4.5% v/v) を液体飼料で 8 週間投与した。マウスでの miR-212 発現抑制には、LNA-抗-miR-212 を腹腔内投与した。マウスでは、アルコールによる腸管透過性、miR-212 発現、肝細胞障害を解析した。</p> <p>結果:Caco-2 細胞を使用した in vitro の実験結果およびマウスを使用した in vivo の実験結果は、(i)アルコールによる腸管 miR-212 の発現上昇と腸管透過性の亢進は、miR-212 発現抑制によって阻止される、(ii)アルコールは腸管 iNOS の発現を増加し、アルコールによる miR-212 の発現上昇、ZO-1 障害、腸管浸漏性、脂肪性肝炎には、(iNOS 欠損マウスの結果から) iNOS 情報伝達が必要とされることを示している。</p> <p>結論:本研究の結果は、アルコールによる腸管浸漏性に関する miR-212 の新たな機序とアルコール依存症での腸管浸漏や肝障害に対する新たな治療標的の可能性を示した。</p>			