

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	16-215	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b> The pro-inflammatory effects of miR-155 promote liver fibrosis and alcohol-induced steatohepatitis. MiR-155 の炎症促進性効果は肝線維症とアルコール誘発性脂肪性肝炎を進展させる		
<b>執筆者</b> Bala S, Csak T, Saha B, Zatsiorsky J, Kodys K, Catalano D, Satishchandran A, Szabo G.		
<b>掲載誌</b> J Hepatol. 2016; 64(6):1378-87. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.035.		
<b>キーワード</b>		PMID:
アルコール、MiR-155、肝線維症、アルコール誘発性脂肪性肝炎、炎症		26867493
<b>要旨</b> <p><b>目的:</b>アルコール性肝疾患(ALD)は、脂肪肝から肝炎や肝硬変まで広い範囲に及ぶ。ALD の病理機序には、様々な細胞に対するアルコールとその有毒な代謝物の効果、活性酸素種の誘導、炎症過程の亢進など、複雑な相互作用が関与している。アルコールは miRNA に影響を与え、肝細胞で炎症や脂肪蓄積を生じることが示されており、miRNA のなかでは miR-155 が炎症応答での主要な制御因子である。本研究は、アルコールによる肝臓での障害、炎症、脂肪症における miR-155 の役割について検討した。</p> <p><b>方法:</b>8週齢の C57BL/6J マウス、miR-155 欠損マウス、TLR4 欠損マウスを使用した。エタノールの慢性投与は、Lieber DeCarli 液体飼料(5%v/v エタノール)で 5 週間行った。一部の実験では、肝障害モデルとして、四塩化炭素(CCl<sub>4</sub>, 0.6 mL/kg、腹腔内)を 2 あるいは 9 週間投与した。mRNA は qPCR 法で、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)と PPAR 配列(PPRE)の結合は、ゲルシフト(EMSA)法で測定した。マクロファージの形態はフローサイトメトリー法で解析した。</p> <p><b>結果:</b>慢性アルコール投与による脂肪蓄積と炎症は、miR-155 欠損マウスでは阻止された。miR-155 欠損マウスでのアルコールによる脂肪蓄積の低下には、PPAR[miR-155 の標的]と PPRE との結合の上昇、ならびに単球走化性因子 1(MCP1) [炎症における単球の浸潤に関与]の産生低下を伴っていた。対照マウスのアルコール処置で、脂肪代謝遺伝子 (<i>FABP4</i>, <i>LXRα</i>, <i>ACCI</i>, <i>LDLR</i>) の発現が上昇したが、miR-155 欠損マウスでは上昇が阻止された。また、対照マウスの単球では、浸潤性マクロファージと好中球(CD163<sup>+</sup>, CD206<sup>+</sup>)が増加していたが、miR-155 欠損マウスではこれらの増加が阻止された。miR-155 欠損マウスから分離したクッパー細胞では、抗炎症性のマクロファージ M2 の割合が優勢であり、これは C/EBPα[マクロファージのM1、M2の分極化に関与する転写因子]の増加によるものであった。さらに、アルコールまたは CCl<sub>4</sub> 処置した miR-155 欠損マウスでは、線維化促進性遺伝子 (<i>α-SMA</i>, <i>TGFβ</i>, <i>collagen 1α</i>) の誘導がみられなかった。また、TLR4 欠損マウスではアルコール処置後の miR-155 の誘導がみられず、TLR4 情報による miR-155 の調節が示された。</p> <p><b>結論:</b>本研究の結果は、miR-155 は免疫細胞のみならず肝細胞のような非免疫細胞に影響を及ぼし、種々の情報伝達カスケードを標的として炎症促進性および線維化促進性過程を制御していることを示し、<i>in vivo</i> で miR-155 はアルコールによる脂肪性肝炎と線維症で重要な役割を果たしていることを示唆している。</p>		