

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	17-219	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p>MicroRNA 181b-3p and its target importin $\alpha 5$ regulate Toll-like receptor 4 signaling in Kupffer cells and liver injury in mice in response to ethanol. マイクロ RNA181b-3p とその標的インポーチン$\alpha 5$ はエタノール応答におけるクッパー細胞とマウス肝障害での Toll 様受容体 4 情報伝達を調節している</p>		
執筆者		
Saikia P, Bellos D, McMullen MR, Pollard KA, de la Motte C, Nagy LE.		
掲載誌		
Hepatology. 2017; 66(2):602-615. doi: 10.1002/hep.29144.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患 (ALD)、クッパー細胞、炎症、TLR4、miR181-3b、インポーチン $\alpha 5$		28257601
要旨		
<p>目的: アルコール性肝疾患 (ALD) は、肝臓での炎症と酸化ストレスが関与する多段階の疾患であり、その発症には肝マクロファージ (MΦ) であるクッパー細胞 (KC) による炎症情報の増加が関与している。また、エタノール (EtOH) 曝露後の KC では Toll 様受容体 4 (TLR4) による炎症仲介物質の生成が上昇する。このように、EtOH による KC の感受性増加が、肝での慢性炎症応答の進行に貢献していると考えられるが、その分子機序は分かっていない。さらに、MΦ 活性の調節に、マイクロ RNA (miRNA) が関与していることが示されている。本研究は、EtOH による MΦ 活性化における TLR4 情報伝達と miRNA の役割について検討した。また、炎症応答の生成と除去で重要なヒアルロン酸 (HA) の KC 感受性亢進に対する効果についても検討した。</p> <p>方法: 慢性 EtOH 投与 (4 週間) には雄性 Wistar 系ラットを、短期 EtOH 処置 (4 日間) には雌性 C57BL/6J マウスを用いた。EtOH の投与は Lieber-DeCarli 液体飼料で行った。ラットから KC を調製し、マウスから肝臓を採取して実験に使用した。mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウェスタンブロット法で測定した。エンドトキシンは Pyrogen-5000 アッセイで測定した。</p> <p>結果: KC の炎症応答に効果のある HA を検索した結果、35 kD の分子種 (HA35) が KC の感受性亢進の抑制で有効であり、以降の実験では HA35 を使用し、動物へ投与した。EtOH 処置で、KC の TLR4 情報伝達は増加し、この KC の感受性亢進は HA35 投与で回復した。肝での炎症反応に関与している miRNA を、EtOH と HA35 に対する感受性から検索した結果、miR181-3p が同定された。さらに、バイオインフォマティクス [生命情報科学、生物学のデータを情報科学の手技で解析する技術] を用いて miR181-3p の標的がインポーチン$\alpha 5$ (NFκB サブユニット p65 の核移行に関与するタンパク質) であることが同定された。インポーチン$\alpha 5$ は EtOH 投与ラットの KC で増加したが、この増加は HA35 処置で抑制された。また、KC での miR181-3p の過剰発現で、インポーチン$\alpha 5$ の発現は減少し、リポポリサッカライド刺激による TNFα 発現の EtOH による増強が抑制された。ALD マウスモデルで、EtOH 投与は肝での miR181-3p 発現を低下させ、HA35 処置はこれを回復し、EtOH による肝障害を阻止した。</p> <p>結論: miR181-3p は、KC と肝臓で、EtOH と HA35 に応答して動的に調節されている。miR181-3p はインポーチン$\alpha 5$ の発現と TLR4 で仲介される情報伝達の感受性を修飾している。本研究は、肝 MΦ の炎症情報系の調節に miR181-3p-インポーチン$\alpha 5$ 系が関与していることを示した。</p>		