

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	17-232	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
The let-7/Lin28 axis regulates activation of hepatic stellate cells in alcoholic liver injury. let-7/Lin28 系はアルコール性肝障害で肝星細胞の活性化を調節している		
執筆者		
McDaniel K, Huang L, Sato K, Wu N, Annable T, Zhou T, Ramos-Lorenzo S, Wan Y, Huang Q, Francis H, Glaser S, Tsukamoto H, Alpini G, Meng F.		
掲載誌		
J Biol Chem. 2017; 292(27):11336-11347. doi: 10.1074/jbc.M116.773291.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患、肝線維症、肝星細胞、マイクロ RNA、let-7/Lin28		28536261
要旨		
<p>目的: アルコール性脂肪性肝炎と類洞周囲線維症は、アルコール性肝疾患 (ALD) の進展で重要な段階である。疾患の進行過程で肝線維症は重要であるにも関わらず、線維症や再生低下の原因は良く分かっていない。間葉系反応の亢進が肝線維症と関係していて、筋線維芽細胞の再生で特徴付けられる。肝線維症に関与する細胞は、肝特異的な間葉系細胞である肝星細胞 (HSC) で、肝障害や線維症で重要な働きをしている。我々は先に、マイクロ RNA の let-7 がアルコール性慢性肝障害で重要であることを示した。let-7 の標的遺伝子は、間葉系反応や細胞移動で重要なプロモーターである Lin28 である。アルコール性肝障害での let-7/Lin28 の機能的役割は不明であり、本研究では、アルコール性肝障害での肝星細胞の間葉表現型調節における let-7/Lin28 の役割を検討した。</p> <p>方法: ヒト HSC (hHSC)、Lin28 欠損 (Lin28 KO) マウス、および ALD 患者ヒト肝組織を使用した。hHSC はエタノール (10 mM) を 72 時間処置した。マウスへのエタノール投与は胃内注入 (~27 g/kg/日) で 8 週間行った。肝組織でのタンパク質発現は免疫組織化学法で、肝脂肪変性と脂肪沈着はオイルレッド O 染色で組織化学的に解析した。let-7 と Lin28 の会合は、ルシフェラーゼレポーターアッセイで、タンパク質はウエスタンブロット法で、mRNA は RT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果: 慢性アルコール投与マウスで障害が認められ、肝での線維症マーカーの発現が上昇していた。また、エタノール投与マウス肝臓で、let-7a と let-7b の発現が低下していた。同様に、リポポリサッカライド (LPS) と TGF-β で処理した hHSC で、let-7a と let-7b 発現が減少した。逆に、hHSC の let-7a と let-7b 過剰発現で、LPS と TGF-β による筋線維芽細胞活性化が抑制された。このことは、HSC の活性化は let-7 で調節されていることを示唆している。生命情報科学、デュアルルシフェラーゼレポーターアッセイ、ウエスタンブロット分析の組合せで、let-7a と let-7b の直接の標的は Lin28 と HMGA2 であることが分かった。さらに、Lin28 KO マウスで、let-7a と let-7b の発現上昇と、肝 HSC 活性化およびアルコール性肝障害での肝線維化が低下した。</p> <p>結論: 本研究は、HSC 活性化の重要な調節因子として let-7/Lin28 系を同定し、さらに、その上流の制御因子と下流標的を明らかにした。このことは、アルコール性肝線維症の病因にマイクロ RNA の発現変化が寄与していることへの理解を深めるであろう。</p>		