

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	20-203	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p>microRNA-155 modulates hepatic stellate cell proliferation, apoptosis, and cell cycle progression in rats with alcoholic hepatitis via the MAPK signaling pathway through targeting SOCS1. アルコール性肝炎ラットで microRNA-155 は SOCS1 を標的とした MAPK 情報伝達経路を介して肝星細胞増殖、アポトーシス、細胞周期進行を調節している</p>		
執筆者		
Liu D, Han P, Gao C, Gao W, Yao X, Liu S.		
掲載誌		
Front Pharmacol. 2020; 11:270. doi: 10.3389/fphar.2020.00270.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝炎、SOCS1、肝星細胞、microRNA-155、アポトーシス、MAPK 情報伝達、サイトカイン		32317960
要旨		
<p>目的: アルコール性肝炎(AH)は、脂肪症や線維症、壊死性炎症、肝障害性合併症で特徴付けられる。非翻訳性 microRNA (miR)は細胞増殖や分化の制御因子であり、疾患病理の調節で重要な働きをしている。miR-155 は、アルコール関連肝障害の炎症調節因子であり、肝障害で高度に発現していることから、アルコール性肝障害進展に関与する重要な miR と考えられている。これらの知見を基に、本研究は、miR-155 の AH への関与について、サイトカインシグナル抑制因子-1 (SOCS1) [炎症応答に関与している細胞内タンパク質]や SOCS1 が不活性化する MAPK 情報伝達経路[肝臓炎症と障害で働く]と miR-155 との関連から検討した。</p> <p>方法: Sprague-Dawley 系ラットを使用し、AH モデルは白ワインを 9 mL/kg/日、6 週間強制経口投与して作成した。AH の確立は、生理的症状と生化学指標(血清 ALT、AST、ALB、TBIL、MDA、SOD)、肝臓 HE 染色を基にして確認した。肝星細胞(HSC)の同定は、肝細胞を分離後、α-SMA 抗体と DAPI 染色を用いた免疫蛍光アッセイで行った。HSC への miR-155 模倣物、miR-155 阻害剤、SOCS1 標的 siRNA の導入はリポフェクタミン 2000 を用いて行った。miR-155 の標的遺伝子の同定は、miR 標的予測データベース(microRNA org)とルシフェラーゼレポーターアッセイで行った。細胞生存は MTT アッセイで、細胞アポトーシスはアネキシン V の発現をフローサイトメトリー法で測定して解析した。MAPK 情報伝達経路の活性は、リン酸化 p38、ERK1/2、リン酸化 ERK1/2、JNK、リン酸化 JNK の発現を測定して評価した。mRNA は RT-qPCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: AH モデルラットでは、ALT、AST、MDA、TBIL レベルと肝細胞形態が著しく変化し、AH の確立が確認された。HSC で miR-155 は SOCS1 を標的として、SOCS1-3'-UTR に特異的に結合して SOCS1 の発現を抑制し、MAPK 情報伝達経路を活性化することが示された。AH ラットでの SOCS1 発現は低く、miR-155 発現は高かった。miR-155 は SOCS1 の発現を抑制することで HSC の生存と細胞周期の進行を改善し、細胞アポトーシスを低下させた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、miR-155 の発現低下は SOCS1 の発現を上昇して MAPK 情報伝達経路を不活性化し、そのことでアルコール性 HSC の増殖を阻害して細胞アポトーシスを促進することを示している。</p>		