

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	20-210	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p>Mir-378b regulates insulin sensitivity by targeting insulin receptor and p110α in alcohol-induced hepatic steatosis.</p> <p>Mir-378b はアルコール性脂肪肝でインスリン受容体と p110αを標的としてインスリン感受性を調節している</p>		
執筆者		
Li YY, Zhong YJ, Cheng Q, Wang YZ, Fan YY, Yang CF, Ma Z, Li YW, Li L.		
掲載誌		
Front Pharmacol. 2020; 11:717. doi: 10.3389/fphar.2020.00717.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患、脂肪肝、microRNA、インスリン抵抗性、p110 α 、miR-378b、インスリン受容体		32508647
要旨		
<p>目的:アルコール性肝疾患(ALD)は、脂肪症や脂肪性肝炎、線維症/肝硬変などの段階を経て進行する。肝臓はインスリン作用の最も重要な臓器であり、インスリン抵抗性は ALD の形成で重要な役割を果たしている。また、過剰なアルコール摂取は、インスリン抵抗性の危険性を増加する。インスリンの産生、分泌、機能へのマイクロ RNA (miRNA) の関与が報告されているが、インスリン抵抗性での miRNA の機能は良く分かっていない。先に我々は、miR-378b の発現増加でインスリン情報経路とグルコース代謝の障害が生じることを示した。本研究は、アルコールで生じる肝臓インスリン抵抗性における miR-378b の役割とその機序について検討した。</p> <p>方法:雄性 C57BL/6 マウスを使用して、Gao-Binge 投与方法[NIAAA モデル]でエタノールを 4 週間投与し、肝臓組織を解析した。マウスへの miR-378b 発現増加あるいは発現抑制遺伝子の投与は、アデノウイルスベクターを用いて行った。インスリン感受性は、ブドウ糖負荷試験(GTT)とインスリン負荷試験(ITT)で評価した。<i>In vitro</i> の実験には、ヒト肝細胞 L-02 細胞を使用した。タンパク質(p85αと p110α)間の相互作用は免疫沈降法で、miR-378b と遺伝子との相互作用はルシフェラーゼレポーターアッセイ(LRA)で解析した。mRNA は qRT-PCR 法で、タンパク質はウェスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果:NIAAA モデルマウスと L-02 細胞(エタノール、200 mM、<i>in vitro</i>)で、miR-378b の発現が増加した。miR-378b 模倣物質による L-02 細胞 miR-378b の過剰発現で、インスリン情報経路が障害され、モデルマウス(<i>in vivo</i>)と L-02 細胞(<i>in vitro</i>)での miR-378b 発現阻害で、インスリン感受性の低下は改善された。L-02 細胞の miR-378b 過剰発現でインスリン受容体(IR)と p110αの発現は低下し、一方、miR-378b 発現抑制で IR と p110αの発現は増加した。また、LRA の結果は、miR-378b と IR/p110αの相互作用を示した。これらのことから、IR と p110αが miR-378b の直接の標的であることが示された。</p> <p>結論:本研究の結果は、過剰なエタノール消費は miR-378b の発現を増加し、miR-378b が IR と p110αを標的として、インスリン感受性を調節し、インスリン抵抗性の進展に参与する抑制的な役割を果たしていることを示唆している。肝臓での miR-378b の発現増加は ALD の進展と密接に関連しており、miR-378b は ALD の薬物治療の新たな標的として有望である。</p>		