

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	21-257	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Integrated analyses identify key molecules and reveal the potential mechanism of miR-182-5p/FOXO1 axis in alcoholic liver disease. アルコール性肝疾患の総合的解析は鍵となる分子を同定し miR-182-5p/FOXO1 系の機序を明らかにする		
執筆者		
Zuo Z, Li Y, Zeng C, Xi Y, Tao H, Guo Y.		
掲載誌		
Front Med (Lausanne). 2021; 8:767584. doi: 10.3389/fmed.2021.767584.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、分子機序、miR-182-5p、FOXO1、脂質代謝		34950682
要旨		
<p>目的:アルコール性肝疾患(ALD)は最も多い慢性肝疾患であるが、ALD 進展の分子機序はまだ不明なままである。アルコール性脂肪性肝疾患やアルコール性肝炎など、ALD 初期段階での適切な治療標的の同定が必要であり、本研究の目的は ALD に関与する重要な分子を同定して、基本的な調節機序を検討することである。</p> <p>方法:ALD を含む RNA-seq 遺伝子データベース(GEO)を基に、ALD 進展の重要分子をバイオインフォマティクス解析(DEG[発現差異遺伝子]、DEM[発現差異 miRNA]、PPI[タンパク質-タンパク質相互作用ネットワーク]、Functional Enrichment Analysis[タンパク質相互作用]、FunRich analysis[miRNA-mRNA ネットワーク])で同定した。動物実験には C57BL/6J マウスを使用し、ALD マウスモデルは、Lieber-DeCarli 液体飼料(エタノール 9~28%)で 26 日間投与して作成し、投与後、肝臓を採取して解析を行った。また、<i>in vitro</i> の実験には L02 細胞と HEK293T 細胞を使用した。肝細胞は組織化学法で、転写調節は二重ルシフェラーゼレポーターアッセイ(DLRA)で評価した。mRNA は qRT-PCR 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:ALD 患者と対照者で、遺伝子 416 個とマイクロ RNA(miRNA)21 個の発現が異なっていた。確立した包括的 miRNA-mRNA ネットワークで、ALD 脂質代謝で重要な経路として miR-182-5p/FOXO1 系が示唆された。マウスと細胞実験で、ALD では miR-182-5p 発現が増加し、一方、アルコール消費で FOXO1 発現が減少していた。DLRA は、miR-182-5p は直接的な標的として FOXO1 の 3'UTR へ結合することを示し、また、miR-182-5p の過剰発現あるいは miR-182-5p 模倣 RNA で FOXO1 の mRNA とタンパク質の発現が抑制された。さらに、miR-182-5p は FOXO1 情報経路を標的として肝脂質蓄積を促進した。miR-182-5p/FOXO1 系の阻害(miR-182-5p 阻害ペプチド)で、脂質代謝に関与する下流遺伝子(SREBP-1c、脂肪酸合成酵素)の制御を介して ALD の肝 TG 蓄積が改善された。</p> <p>結論:本研究では、ALD の進展に関与する鍵となる分子を同定し、包括的 miRNA-mRNA ネットワークを確立した。本研究の結果は、肝細胞の miR-182-5p はアルコール消費で増加し、その過剰発現で FOXO1 情報経路(miR-182-5p/FOXO1 系)を標的として、肝脂質蓄積が増加することを示している。このことは、ALD に関して新たな知見と有望な治療的標的を提示するものである。</p>		