

究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-222	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳) miR-141/200c contributes to ethanol-mediated hepatic glycogen metabolism. miR-141/200c はエタノール仲介性肝グリコーゲン代謝に貢献している		
執筆者 Tran M, Gilling S, Wu J, Wang L, Shin DJ.		
掲載誌 Mol Metab. 2024; 84:101942. doi: 10.1016/j.molmet.2024.101942.		
キーワード アルコール、肝臓、mir-141/200c、グリコーゲン、インスリン感受性		PMID: 38642890
要旨 <p>目的: 肝臓グルコース(Glu)代謝は過剰アルコール摂取で大きく影響され、アルコール消費で肝臓グリコーゲン(GLY)枯渇が生じる。しかし、アルコールによる GLY 恒常性混乱の分子機序は分かっていない。GLY 合成の律速段階酵素は GLY 合成酵素(GS)で、その活性はリン酸化(酵素は GSK-3、PKA、CK1、AMPK)による不活性化と脱リン酸化(PP1、protein phosphatase 1)による活性化で調節されている。マイクロ RNA(miRNA)の miR-200 ファミリーで miR-141 と miR-200c は同じ seed sequence[mRNA の miRNA 結合領域の相補的配列]を共有している。我々は miR-141/200c が非アルコール性脂肪性肝炎やアルコール性脂肪性肝障害に関与していることを報告した。一方、慢性エタノール負荷(CEF)による Glu 恒常性への miR-141/200c の影響は不明である。本研究は慢性エタノール曝露による Glu 代謝での miR-141/200c の役割を検討した。</p> <p>方法: 129P2 マウスを遺伝的背景とする miR-141/200c 欠損(KO)マウスを作成して用いた(対照: WT)。マウスには Gao-binge 投与方法でエタノールを投与した。処置後、マウスから血液と肝臓を採取して解析を行った。In vitro の実験にはマウス肝臓から調製した初代肝細胞(PH)を使用した。肝臓は PAS (GLY) 染色と免疫組織化学法で解析した。肝臓代謝物は LC/MS-非標的メタボロミクス解析(UMA)で検討した。Glu 代謝とインスリン感受性は、Glu 負荷試験と in vivo インスリン刺激試験で評価した。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: アルコール性肝障害患者肝臓の検索で miR-141 と miR-200c の発現増加が示された。CEF による肝臓代謝物の UMA による解析は、CEF による肝臓 Glu 代謝は KO で変化し、GS のアロステリック活性化物である Glu 中間体 G6P の増加を示した。WT マウスで CEF は糖分解遺伝子(Gck、Pfkfb3、Pfkfb1)と糖新生遺伝子(G6pc、Fbp1、Pck1)の mRNA を減少したが、KO マウスではこの減少が阻止された。KO は CEF による GLY 枯渇を、PP1 の GLY 標的サブユニット(Ppp1r3b、Ppp1r3d)の発現増加と同時に GS 活性増加(GS リン酸化低下)を伴って改善した。さらに、KO は AMPK と CaMKK2 のエタノールによる活性増加を阻止した。WT から調製した PH(WT-PH)のエタノール処置は GLY 含量を減少し、これは選択的 AMPK 阻害剤ドルソモルフィンで阻止された。また、KO-PH のエタノール処置では WT-PH よりも高い GLY 含量を示した。さらに、WT-PH の A23187(CaMKK2 活性化カルシウムイオノフォア)処置は GLY 含量を低下させた。GLY 貯蔵の A23187 抑制効果は、ドルソモルフィンで阻止され、このことは A23187 による GLY 枯渇は AMPK で仲介されていることを示している。WT-PH の A23187 処置による GLY 低下効果は、KO-PH では抑制された。KO は CEF によるマウスの Glu 耐性とインスリン感受性の改善をもたらした。</p> <p>結論: 本研究の結果は、miR-141/200c 欠損は AMPK 経路と共役した GS 活性とカルシウム情報の調節を介して、エタノール仲介性肝臓 Gly 枯渇を回復し、Glu 恒常性とインスリン感受性を改善することを示し、CEF 時の Glu 恒常性の維持における miR-141/200c の重要性を明らかにした。miR-141/200c はアルコール中毒を管理するための治療標的としての可能性が示唆される。</p>		