

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-520	24-226	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Targeting of CYP2E1 by miRNAs in alcohol-induced intestine injury. アルコールによる腸障害で CYP2E1 を標的とする miRNA		
執筆者		
Mun H, Lee S, Choi S, Jeong JH, Ko S, Chun YL, Deaton B, Yeager CT, Boyette A, Palmera J, Newman L, Zhou P, Shin S, Kim DC, Sagum CA, Bedford MT, Kim YK, Kwon J, Jung J, Chang JH, Yoon JH.		
掲載誌		
Mol Cells. 2024; 47(7):100074. doi: 10.1016/j.mocell.2024.100074.		
キーワード		PMID:
アルコール性腸障害、AU-結合因子1、CYP2E1、マイクロRNA (miRNA)		38901530
要旨		
<p>目的: アルコール(Alc)使用障害にはさまざまな胃腸疾患の発症が伴う。過剰 Alc 摂取による腸管浸漏で CYP2E1 の重要性が示されており、CYP2E1 はアセトアルデヒドや活性酸素種の産生に関与し、腸管細胞死を促進する。また、エタノール(EtOH)誘導性 CYP2E1 は、部分的に腸管透過性の変化を介して Alc による肝脂肪症や炎症性肝疾患を促進する。Alc による CYP2E1 の調節は、分解経路や腸管からの遊離、転写後遺伝子発現など複数の段階で生じる。近年、転写後調節の働きの重要性が示されており、腸管浸漏の亢進には CYP2E1 mRNA と CYP2E1 タンパク質レベルの増加が関与している。EtOH は CYP2E1 の誘導と活性化を促進するが、腸管障害との関連で CYP2E1 発現を調節している機序は良く分かっていない。miR-132、miR-212、miR-378、miR-552 などのマイクロ RNA (miRNA) が CYP2E1 発現を抑制することが示され、これらの miRNA が EtOH による腸管障害の一因であると示唆されている。本研究はこの点について検討を加えた。</p> <p>方法: C57BL/6 マウスとセリン/スレオニンキナーゼ哺乳類 Ste20 様キナーゼ 1(MST1)欠損マウス(MST1^{-/-})を使用した(対照 MST1^{+/+})。過剰 Alc モデルは Gao-binge 投与方法で作成し、EtOH 誘導性腸管障害モデルは 3.5 g/kg EtOH を経口投与して作成した。処置後、腸管、肝臓、脳を採取して解析を行った。In vitro の実験には腸陰窩細胞オルガノイド(ICO)、T84 細胞、HIEC-6 細胞を使用した。組織は免疫(蛍光)組織化学法で解析した。miRNA とタンパク質の結合は RNA 免疫沈降法と RNA 結合ドメインアレイ解析で分析した。miRNA の発現変化は RNA-seq 法と累積分布割合解析で評価した。タンパク質リン酸化部位は液体クロマトグラフトンデム質量分析法で解析した。</p> <p>結果: EtOH 処置による ICO のオルガノイド形成阻害は CYP2E1 阻害剤で抑制され、EtOH の阻害効果(腸管障害)は CYP2E1 で仲介されていることが示された。さらに、CYP2E1 発現は miRNA 仲介性分解を介して転写後調節されていることが示された: (1)RNA 結合タンパク質 AU-結合因子1(AUF1)は、CYP2E1 標的 miRNA に結合し、この結合は EtOH 処置に対応する標的 miRNA の分解を調節している、(2)MST1 は、AUF1 の酸化ストレス誘導性リン酸化を仲介し、リン酸化 AUF1 と miRNA の相互作用は低下した。これらの結果は、活性酸素種仲介性情報が、MST1 によるリン酸化を介して AUF1/miRNA 相互作用を調節していることを示唆している。</p> <p>結論: 本研究は、CYP2E1 を標的とする miRNA 分解での MST1 による AUF1 リン酸化や EtOH 存在下での CYP2E1 mRNA 安定化機能の重要性、その後の腸管障害に続く経路の関連について示し、Alc による腸管障害での MST1-AUF1-miRNA-CYP2E1 経路の重要性を示唆した。</p>		