

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	23-280	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳) TET2 regulation of alcoholic fatty liver via <i>Srebp1</i> mRNA in paraspeckles. アルコール性脂肪肝のparaspeckleでの <i>Srebp1</i> mRNA を介した TET2 による調節		
執筆者 Li Q, Pan Y, Zhang J, Hu B, Qin D, Liu S, Chen N, Zhang L.		
掲載誌 iScience. 2024; 27(3):109278. doi: 10.1016/j.isci.2024.109278.		
キーワード		PMID:
アルコール性脂肪性肝疾患、TET2、SREBP1、エピジェネティクス、メチル化		38482502
要旨 <p>目的: アルコール性脂肪性肝疾患 (AFLD) は最も蔓延している慢性肝疾患である。これまでに、脂肪性肝疾患の核やミトコンドリアの遺伝子におけるエピジェネティックな修飾が、AFLD のような代謝に関連した複雑な疾患の主要調節因子として働いていることが示唆されている。しかし、脂肪肝でのそれらの関係や関与は十分に分かっていない。脂肪細胞のインスリン感受性亢進や脂肪酸酸化で、DNA/RNA の 5-メチルシトシンの 5-ヒドロキシメチルシトシンへの変換(脱メチル化)を触媒する TET の関与が示されているが、AFLD に対する TET2 の調節効果は不明である。本研究は TET2 の AFLD 発症機序での役割を検討した。</p> <p>方法: <i>Tet2</i> 欠損 (<i>Tet2</i>^{-/-}) マウスと C57BL/6 マウス (WT) を使用した。マウスへのエタノール処置は Lieber-DeCarli 液体飼料で 6 週間行い (AFLD モデル)、その後、肝臓と血液を採取して解析を行った。<i>In vitro</i> の実験には、マウスから調製した初代肝細胞 (PH)、HepG2 細胞を用い、エタノールと遊離脂肪酸の処置で AFLD モデルを作成した。マウスの肝臓は免疫組織化学法で、また、<i>Srebp1</i> mRNA は RNAscope ISH 法で評価した。<i>Srebp1</i> mRNA の核内局在は、分画した核と細胞質の RNA を RT-qPCR 法で測定して解析した。タンパク質と mRNA の相互作用は免疫沈降法と RNA 免疫沈降法 (RIP) で解析した。DNA のメチル化はバイサルファイトシーケンス法解析した。</p> <p>結果: TET2 欠損は WT マウスと比べて、AFLD の進展を悪化させ、耐糖能とインスリン抵抗性を悪化させた。これらの結果は、<i>Tet2</i>^{-/-} マウス PH の AFLD モデルでも観察され、TET2 欠損は AFLD の形成と代謝障害、肝細胞での脂肪蓄積を悪化させることが示唆された。<i>Tet2</i> の過剰発現あるいは欠損は、肝臓脂肪合成の主要調節因子である <i>Srebp1</i> mRNA レベルに影響を与えなかった。HepG2 細胞の <i>Tet2</i> 過剰発現で <i>Srebp1</i> mRNA の核局在が増加した。肝臓で TET2 は、paraspeckle [核内構造体] の構成タンパク質である NONO (non-POU domain-containing octamer-binding protein) と相互作用し、NONO は TET2 を paraspeckle へ動員して paraspeckle 内で TET2 の調節機能を仲介する役割を果たしていることが示された。さらに、<i>Srebp1</i> mRNA は TET2 および NONO と共局在していた。<i>Tet2</i>^{-/-} マウス肝臓では <i>Srebp1</i> mRNA 3'UTR のメチル化部位で脱メチル化されず、TET2 は <i>Srebp1</i> mRNA と結合して 3'UTR の脱メチル化を行うことが示唆された。</p> <p>結論: 本研究は、アルコール性脂肪肝に対する TET2 の調節効果を示した初めてのものである。本研究の結果は、TET2 は MONO を介して <i>Srebp1</i> mRNA と相互作用し、<i>Srebp1</i> mRNA 3'UTR を脱メチル化して <i>Srebp1</i> mRNA の核内保持を促進し、その結果として TET2 は SREBP1 のタンパク質発現を調節して脂肪肝の形成に影響を与えることを示している。本研究は、paraspeckle を介した RNA 核内保持でのメチル化の役割の評価を通じて、エピジェネティックな観点からの AFLD 発症機序の理解を深め、有効な治療標的の同定のための道を開くものである。</p>		