

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	23-281	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
<p>The micro-743a-3p-GSTM1 pathway is an endogenous protective mechanism against alcohol-related liver disease in mice.                      マウスでマイクロ-743a-3p-GSTM1 経路はアルコール関連肝疾患に対する内因性防御機構である</p>		
<b>執筆者</b>		
Xu T, Pan Y, Ding Q, Cao F, Chang K, Qiu J, Zhuge H, Hao L, Wei H, Si C, Dou X, Li S.		
<b>掲載誌</b>		
Cell Mol Biol Lett. 2024; 29(1):35. doi: 10.1186/s11658-024-00557-x.		
<b>キーワード</b>		PMID:
アルコール関連肝疾患 ALD、肝脂肪症、micro-743a-3p、GSTM1、ASK1		38475733
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b>疫学研究は、肝臓で高度に発現している第Ⅱ層解毒酵素であるグルタチオン S-トランスフェラーゼ mu 1 (GSTM1) がアルコール (Alc) 関連肝疾患 (ALD) の発生と密接に関連していることを示唆している。しかし、肝 GSTM1 の ALD 発症との関連は、ほとんど分かっていない。本研究は、ALD の病理過程における GSTM1 の役割とその機序について検討した。</p> <p><b>方法:</b>C57BL/6J マウスと肝特異的 GSTM1 欠損、マイクロ (miR)-743a-3p 欠損、miR-743a-3p-GSTM1 二重欠損マウスを使用した。マウスの ALD モデルはエタノールは Gao-binge 法で投与して作成し、肝臓を採取して解析を行った。肝臓組織は免疫組織化学法と免疫蛍光組織化学法で評価した。In vitro の実験にはマウスから調製した初代肝細胞、マウス肝細胞株 AML12 細胞、HepG2 由来 VL-17A 細胞を使用した。miR-743a-3p と GSTM1-3'-UTR の相互作用は二重ルシフェラーゼレポーターアッセイで、GSTM1 と ASK1 の会合は共免疫沈降法 (co-IP) で解析した。</p> <p><b>結果:</b>慢性エタノール曝露マウス肝臓とエタノール曝露マウス初代肝細胞で GSTM1 が増加していた。肝 miR-743a-3p の RNA 干渉 (shRNA) による低下で GSTM1 が上昇したことから、Alc で低下した miR-743a-3p は直接的に GSTM1 の増加に関与することが示された。また、miR-743a-3p 欠損は Alc 性肝機能不全を改善し、この効果は GSTM1 の欠損で遮断された。GSTM1 欠損は Alc 性肝脂肪症、酸化ストレス、炎症、初期線維化様変化を著しく悪化し、これらには ASK1、JNK、p38 の活性化が関連していた。GSTM1 は ASK1 との結合を介して ASK1 のリン酸化を抑制し、その下流の慢性 Alc 消費に関与する JNK/p38 情報経路の活性化に拮抗した。ASK1 活性の薬理的遮断 (セロンセルチブ) は、肝 GSTM1 の損失で増強された Alc 負荷マウス肝臓での障害を改善した。</p> <p><b>結論:</b>本研究は肝 miR-743a-3p は ALD を阻止する新たな標的であることを初めて報告した。本研究の結果は、慢性 Alc 消費による肝臓 GSTM1 の増加は、ASK1 活性化の拮抗作用を介して、肝脂肪症と肝障害に対して、フィードバック (miR-743a-3p 減少→GSTM1 増加) による防御をもたらすことを示している。また、miR-743a-3p の発現低下は、GSTM1 を標的とする直接作用を介して、Alc 摂取による肝脂肪症と肝障害を改善する。miR-743a-3p-GSTM1 系は初期段階の ALD を防ぐ内因性防御経路として機能しており、miR-743a-3p の減少、あるいは GSTM1 発現の増加を介する miR-743a-3p-GSTM1 系を標的とする戦略は ALD の治療で有効な治療的選択肢であることを示している。</p>		