

マイクロ RNA-33b の阻害は非アルコール性脂肪肝炎を改善する

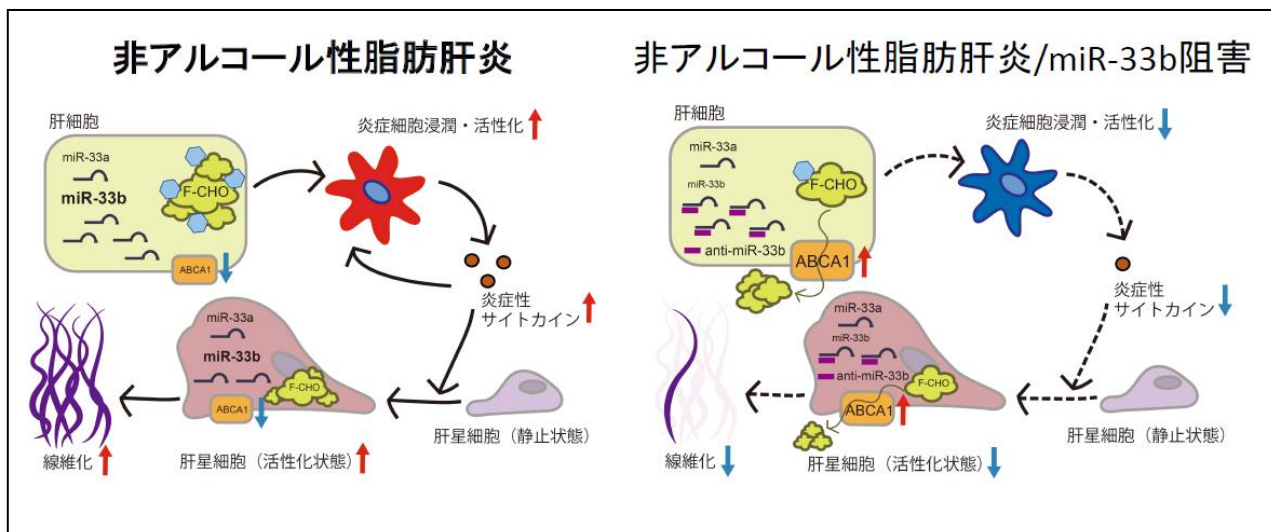
—核酸医薬による治療応用へ—

概要

肥満の増加に伴い、脂肪肝を呈する非アルコール性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD）の患者は全世界で増加を示しています。NAFLD の一部が、炎症と線維化を主体とする非アルコール性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis: NASH）に進行します。我が国でも生活の欧米化に伴いその患者数は増加し、NAFLD の有病率は 9-30%、NASH はその 1 割程度と推定されます。NASH は肝硬変や肝癌の発症につながり、心血管イベント発症との関連も指摘されています。しかし、どのような因子が NASH 形成に寄与するか不明な部分も多く、現状では、食事・運動療法以外に有効な治療法はありません。

京都大学大学院医学研究科循環器内科 尾野亘教授、堀江貴裕 同助教はマイクロ RNA(miRNA; miR)の機能解析の過程で、肝細胞の miR-33b が NASH 形成に重要な役割を果たすことを見出しました。そこで、本研究において、miR-33b を特異的に抑制する合成核酸を投与することにより、マウス NASH 形成モデルの炎症・線維化・肝障害を抑制できることを示し、本核酸医薬が NASH 治療に有用であることを明らかとしました。今後、ヒト NASH の治療応用に向けた開発を続ける予定です。

本成果は、2023 年 6 月 1 日に欧州の国際学術誌「Life Science Alliance」にオンライン掲載されました。



肝細胞、肝星細胞には miR-33b の発現が miR-33a に比べて多く、anti-miR-33b の投与によって、肝細胞、肝星細胞の ABCA1 の発現が上昇し、これらの細胞内遊離コレステロールや肝臓のコレステロールクリスタルの低下を介して、肝臓の炎症反応や線維化が低下した。従って、NASH 発症には肝細胞、肝星細胞の miR-33b が重要であり、miR-33b の抑制は新規 NASH 治療となり得る。

1. 背景

生活の欧米化や肥満の増加に伴い、NAFLD/NASH の患者は我が国を含めて全世界で増加を示している。肝臓の炎症と線維化を伴う NASH は肝硬変・肝癌などへ進展するが、その病態は未だ不明な点も多く、特異的で有効な治療法は現在のところ未だない。本研究者らは肝細胞の miR-33b が NASH 発症に重要な役割を果たすことを見いだした。

2. 研究手法・成果

miRNA 研究は、その機能制御による疾患治療や創薬標的、疾患マーカーとして非常に注目されている。本研究者らは脂質代謝を制御する転写因子 Sterol regulatory element-binding protein (SREBP)2/1 のイントロンに各々存在する miR-33a/b が宿主遺伝子と協調的に細胞内脂質の恒常性維持や疾患形成に寄与している事を明らかにしてきた。その過程で miR-33a 欠損マウス、miR-33a^{fl/fl} マウス、ヒト化 miR-33b ノックイン (knock-in; KI) マウス、ヒト化 miR-33b^{fl/fl}KI マウスを作成し、生体での詳細な機能解析を可能とした。今回 miR-33bKI マウスが NASH を呈することを見出した。さらに、生体で miR-33a/b を個別に抑制できる人工核酸の合成にも成功しており、この核酸医薬が NASH に対する治療効果を持つ事を見出した。

3. 波及効果、今後の予定

本研究結果が未だ有効な治療薬のない NASH に対する新たな予防薬・治療薬の開発につながると考えられ、独創性も高い。

4. 研究プロジェクトについて

- 関連研究機関は京都大学、大阪大学、医薬基盤健康栄養研究所、田辺三菱製薬である。
- 本研究は科研費 17K09860、20K08904 (堀江貴裕), 17H04177, 17H05599, 20H03675 (尾野 亘), 細胞科学財団研究助成金(堀江貴裕). AMED 研究費 21ym0126013h0001 (尾野 亘)によって行われた。

<用語解説>

- NAFLD ; 非アルコール性脂肪肝、NASH ; 非アルコール性脂肪肝炎、microRNA, miRNA; マイクロ RNA

<研究者のコメント>

NAFLD/NASH に対する治療は食事・運動療法以外の特異的で有効な治療法は確立されていない。従って、NAFLD/NASH に対する新規治療法の確立は非常に重要である。さらに核酸医薬は近年、他疾患で新規治療薬として保険適応されつつある分野でもあり、ヒトへの応用も近いと考える。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Inhibition of microRNA-33b in humanized mice ameliorates nonalcoholic steatohepatitis
(ヒト化マウスにおけるマイクロ RNA-33b の阻害は非アルコール性脂肪肝炎を改善する)

著者：Sawa Miyagawa, Takahiro Horie, Tomohiro Nishino, Satoshi Koyama, Toshimitsu Watanabe, Osamu Baba, Tomohiro Yamasaki, Naoya Sowa, Chiharu Otani, Kazuki Matsushita, Hidenori Kojima, Masahiro Kimura, Yasuhiro Nakashima, Satoshi Obika, Yuuya Kasahara, Jun Kotera, Kozo Oka, Ryo Fujita, Takashi Sasaki, Akihiro Takemiya, Koji Hasegawa, Takeshi Kimura, Koh Ono

掲載誌：Life Science Alliance DOI：10.26508/lisa.202301902

<参考図表>

