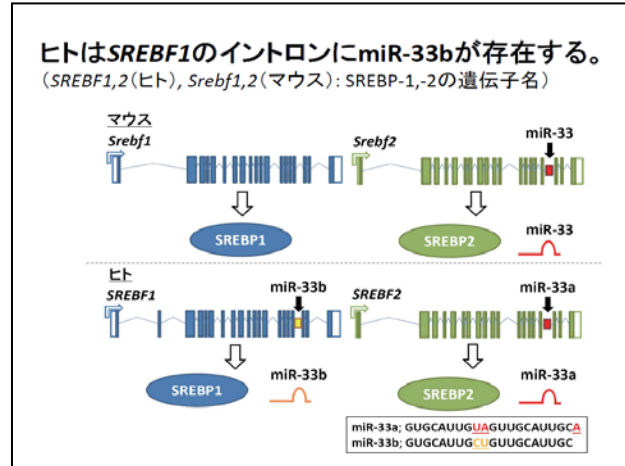


マウスへのマイクロ RNA-33b の導入に成功 -ヒトでの HDL-コレステロールの質の改善に期待-

概要

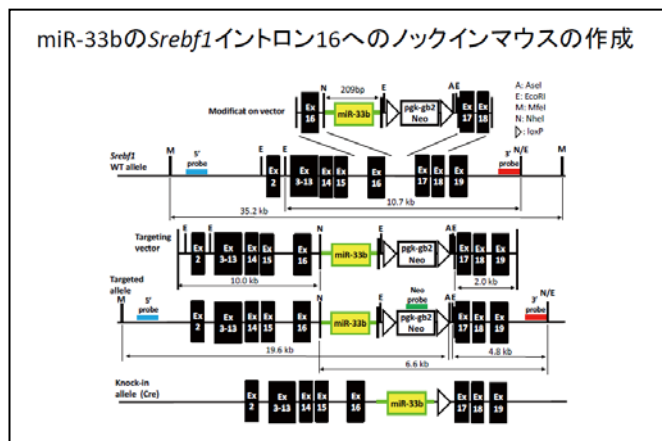
1. 背景

マイクロ RNA(miRNA、miR)は 22 塩基程度の小さなタンパクをコードしない RNA であり、標的メッセンジャーRNA の翻訳に抑制的に作用する。またマイクロ RNA は発生や分化の過程のみならず、心血管疾患の発症や進展にも深く関与していることが知られている。



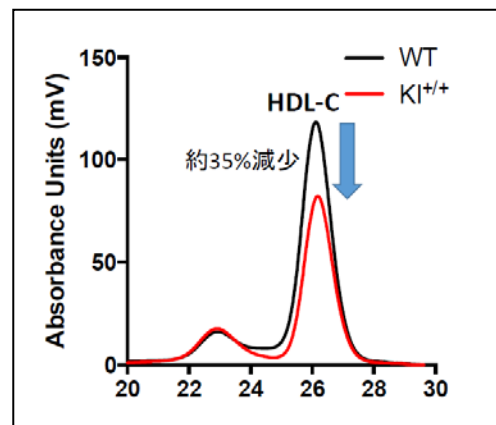
2. 研究手法・成果

miR-33 はマウスでは1つ (miR-33a)、ヒトでは2つ存在する (miR-33a、miR-33b)。[miR-33a はコレステロールの制御に中心的に働く転写因子 sterol regulatory element-binding protein (SREBP ; ステロール調節配列結合蛋白)-2 のイントロンに存在し、miR-33b は脂肪酸の制御に中心的に働く転写因子 SREBP-1 のイントロンに存在する]。



我々はこれまでに、miR-33a 欠損マウスを作成し、その標的遺伝子である ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1)が上昇し、HDL コレステロールが上昇すること、さらに動脈硬化巣が減少することを示してきた。しかしながら、これまでに miR-33b の働きは不明であった。

今回、SREBP-1 のイントロンに miR-33b を入れることによって miR-33 を2つ持つマウス (ヒト化マウス) を作成したところ、HDL-C の著明な減少を認めた。今後 miRNA の制御による HDL-C の質の改善と動脈硬化治療法の開発が期待される。



3. 波及効果

これまでに脂肪酸の合成とコレステロールの合成は、それぞれが特異的な転写因子 sterol regulatory element-binding protein (SREBP ; ステロール調節配列結合蛋白)-1 (脂肪酸合成) と SREBP-2 (コレステロ

ール合成)によって促進されることが知られている。これらの転写因子のイントロン中に存在する miRNA-33b と miR-33a の働きが解明されることで、今後これらの制御による HDL-C の質の改善と動脈硬化治療法の開発が期待される。

4. 今後の予定

この miR-33 を 2 つ持つマウス (ヒト化マウス) において、食事 (高コレステロール食、高脂肪食) の影響を調べるとともに、動脈硬化モデルマウスとの交配実験によってその影響を確認する。

<用語解説>

sterol regulatory element-binding protein (SREBP ; ステロール調節配列結合蛋白)-1

脂肪酸の合成制御に関わる転写因子。遺伝子名は *Srebf1* (遺伝子名ではイタリックで表記する。ヒトの遺伝子ではすべて大文字、マウスの遺伝子の場合、2 文字目からを小文字にする。)。

SREBP-2

コレステロールの合成制御に関わる転写因子。

マイクロ RNA (miRNA、miR) :

22 塩基程度の小さなタンパクをコードしない RNA であり、標的遺伝子のメッセンジャーRNA の翻訳に抑制的に作用する。