

# 生活習慣病の病態解明と 分子標的探索セミナー

## “microRNA-33の生体での作用の解明”

講師: 尾野 亘 先生

京都大学大学院医学研究科 循環器内科 講師

日時: 平成26年1月29日(水) 17:00-18:30

場所: 生体調節研究所 1階会議室

### 【要旨】

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。

これまでに脂肪酸の合成とコレステロールの合成は同じアセチルCoAを原料として進むことが知られており、それぞれ特異的な転写因子sterol regulatory element-binding protein (SREBP; ステロール調節配列結合蛋白)-1とSREBP-2によって促進されることが示されてきた。これらのSREBPのクローニング、機能解析を行ったのは、テキサス大学のGoldstein、Brown両教授(1985年ノーベル医学・生理学賞受賞者)グループである。実際、彼らによって、SREBP-2が細胞内のコレステロールの低下を感知して合成および活性化され、コレステロール合成や取り込みに関わる遺伝子を上昇させて、細胞がコレステロール不足になることを防ぐことが証明された。しかしながら、SREBP-1とSREBP-2の直接の相互作用については明らかではなかった。

2010年に、我々を含む複数の研究グループによって、miR-33を抑制すると、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が報告された。実際にmiR-33を抑制すると動脈硬化が改善するため、現在はmiR-33の抑制薬の研究開発が進められている。しかしながら、マイクロRNAは数百の標的遺伝子に作用することが知られており、長期的な完全なマイクロRNAの抑制がどのような結果を起こすかは全く不明である。

今回我々は、miR-33欠損マウスが肥満症と脂肪肝を呈することを見出し、その原因として、miR-33がSREBP-1を抑制する働きがあることを明らかとした。miR-33はSREBP-2遺伝子のイントロンにあり、同時に発現されることから、SREBP-2はmiR-33を介してSREBP-1を抑制するという、直接の相互作用があることが示された。

### 【参考文献】

Horie T, Nishino T *Nature Commun.* 2013;4,doi:10.1038/ncomms3883

Horie T, Baba O *J Am Heart Assoc.* 2012;1:e003376.

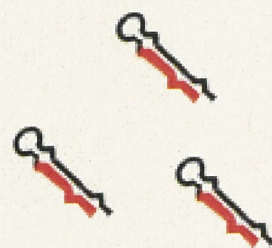
Kuwabara Y et al. *Circulation: Cardiovascular Genetics.* 2011;4:446-54.

Nishi H et al. *Mol Cell Biol.* 2011;31:744-55.

Horie T et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:17321-6.

Horie T et al. *Cardiovascular Res* 2010;87:656-664.

Nishi H et al. *J Biol Chem.* 2010;285:4920-30.



担当: 代謝シグナル解析分野  
佐々木 努 [内8846]