

## 基礎 2

### miRNAスクリーニングによる 新たなインスリン抵抗性メカニズムの同定

A microRNA screen reveals that elevated hepatic ectodysplasin A expression contributes to obesity-induced insulin resistance in skeletal muscle.

Awazawa M, et al. Nat Med. 2017; 23: 1466-73.

#### 論文紹介・解説

国立国際医療研究センター研究所糖尿病研究センター  
分子糖尿病医学研究部 統合生理学研究室長

栗澤 元晴

Motoharu Awazawa

#### 背景

マイクロRNA(miRNA)の主な機能は、その特異的なターゲット蛋白の発現を抑制することである。これまでにmiRNAについては多くの研究成果が報告されており、一見してその機能解析は容易に見えるが、実際には1つのmiRNAが100以上の標的遺伝子をターゲットにすること、逆に1つの蛋白コード遺伝子が多数のmiRNAによって制御されること、さらに個々のmiRNAの発現抑制作用が概して穏やかであることなどから<sup>1)</sup>、その研究は必ずしも容易ではない。

興味深いことに、40%にもおよぶmiRNAは既知の蛋白コード遺伝子のイントロンに存在している。イントロン性miRNAと呼ばれているこれらのmiRNAは、しばしばその宿主となる蛋白コード遺伝子と協調的に制御され機能を発揮しうることが報告されている<sup>2)</sup>。我々は今回、肥満モデル動物の肝臓で増加するイントロン性miRNAに着目し、その宿主である蛋白コード遺伝子の中から、未知の肥満・糖尿病関連遺伝子を同定できないかと考え、研究を進めた。

#### 方法・結果

##### 1. 脂肪肝でEdaおよびそのイントロン性miRNA miR-676の発現は増加する

肥満モデルマウスと痩せ型のコントロールマウスとの比較により、70種類のmiRNAが脂肪肝で上昇する肥満関連miRNAとして同定され、その約半数にあたる34種類はイントロン性miRNAであった。この中から、これ

まで解析されていなかった7種類を取り上げ、それらのホストにあたる蛋白コード遺伝子の発現を肥満モデルマウス肝臓で調べた。すると、miR-676の宿主である*Ectodysplasin A (Eda)*の遺伝子発現が、肥満状態のマウスの肝臓において強く上昇していた。さらにヒト肝臓の遺伝子発現解析でも、*EDA*のmRNA発現は内臓脂肪蓄積、脂肪肝の程度と強く相関しており、肥満患者肝臓で上昇したそれらの発現は、減量手術に伴う体重減少によって有意に低下することが確認された。

##### 2. EDAは無汗性外胚葉形成不全症の 原因遺伝子である

EDAは無汗性外胚葉形成不全症の原因遺伝子であり、この疾患の患者は無汗、禿頭、歯牙形成異常などを主徴とする症候群を示す<sup>3)</sup>。機能的にEDAは腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor; TNF)ファミリーに属する分泌蛋白であることが知られ、特異的な受容体に結合することで標的細胞のNF- $\kappa$ B経路を活性化し、エックリン汗腺、毛根など皮膚付属器の発生に関わることがわかっていった。また、EDAにはalternative splicingによって作られる異なるアイソフォームとしてEDA-A1とEDA-A2が存在するが<sup>4)</sup>、既知の無汗性外胚葉形成不全症の原因変異はすべてEDA-A1あるいはその受容体であるEDA-A1受容体シグナル分子の変異であり、EDA-A2およびその受容体が生体において果たす役割、ひいては一般にEDAが成人でどのような機能をもつかも明らかではなかった<sup>5)</sup>。