

## 炎症によって誘導される miRNA-155 が C/EBP $\beta$ の抑制を介して 神経幹細胞の自己複製を阻害する

大洞 佳代子<sup>1</sup> 小野寺 勇太<sup>2</sup> 竹原 俊 幸<sup>2</sup> 寺村 岳 士<sup>2</sup> 福田 寛 二<sup>1</sup>

<sup>1</sup>リハビリテーション科 <sup>2</sup>再生医療部

【はじめに】筋萎縮性側索硬化症やアルツハイマー病など様々な神経疾患において、慢性炎症の関与が注目されている。近年、過度の炎症による組織幹細胞の消耗が報告され、組織の変性との関わりが注目されている。マイクロ RNA-155 (miRNA-155) は、これら炎症下で発現誘導される非コード RNA であるが、幹細胞における機能は不明であった。本研究は、神経幹細胞 (Neural Stem Cell, NSC) における miRNA-155 の機能を検討することとした。

【方法】NSC は幼弱マウス (B6D2F1) 脳より分離した。ヒト NSC は iPS 細胞 (409B2) より誘導した。遺伝子発現・蛋白発現は Real-time RT-PCR・ウェスタンブロットで解析し、細胞の機能調節にはトランスフェクション法、転写結合部位は Chromatin Immunoprecipitation (ChIP) assays を行った。

【結果・考察】マウス NSC に IL-1 を添加すると、NSC の増殖は抑制された。同時に、自己複製関連遺伝子 (Msi1, Hes1, Bmi1) の発現低下が認められ、

IL-1 による神経炎症は NSC の再生を阻害することが示された。IL-1 は miRNA-155 発現を著明に促進した。NSC に miRNA-155 を過剰発現させると、これらの自己複製関連遺伝子は発現が低下した。したがって、IL-1 による NSC 自己複製の抑制は miRNA-155 によって調節されていることが明らかになった。次に miRNA-155 の標的分子を miRanda ソフトで検索した結果、CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) が候補に挙げられた。実際に miRNA-155 により C/EBP $\beta$  の発現が抑制され、その siRNA 添加で自己複製関連遺伝子の発現が抑制された。すなわち、miRNA-155 の標的は C/EBP $\beta$  であることが確認された。これらの現象は iPS 細胞から誘導したヒト NSC でも確認された。

【結語】炎症によって誘導される miRNA-155 が C/EBP $\beta$  の抑制を介して神経幹細胞の自己複製を阻害する。