

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	13-210	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳) Absence of receptor interacting protein kinase 3 prevents ethanol-induced liver injury. 受容体相互作用タンパク質キナーゼ 3 の除去はエタノールによる肝障害を阻止する		
執筆者 Roychowdhury S, McMullen MR, Pisano SG, Liu X, Nagy LE.		
掲載誌 Hepatology. 2013 ;57(5):1773-83. doi: 10.1002/hep.26200.		
キーワード エタノール、肝障害、ネクローシス、RIP、CYP2E1		PMID: 23319235
要 旨 <p>目的: エタノールで生じる肝障害の特徴は、アポトーシスやネクローシスによる肝細胞死である。しかし、アポトーシスの抑止ではエタノールによる肝細胞障害や炎症を防止することができない。受容体相互作用タンパク質キナーゼ (RIP) ファミリーはネクローシスに関与するセリン/スレオニンキナーゼで、その活性化は虚血/再環流障害、ウイルス感染、急性膵炎、回腸炎など種々の病理的状态に関係している。ネクローシスには RIP ファミリーの RIP1 と RIP3 の相互作用が重要であることが示されているが、特定の細胞では RIP1 の非存在下でも RIP3 によるネクローシスが生じる。本研究は、エタノールによる肝障害の RIP1 と RIP3 への依存性について検証した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを用いた。エタノールは、1% (v/v) から 6% (v/v) へ濃度を増加して 25 日間慢性投与した。肝細胞の障害は組織学的に、RIP やサイトカインは免疫組織化学的に解析した。また、アルコール性肝障害患者からの肝生検組織についても同様の解析を行った。アポトーシスは TUNEL 法とサイトケラチン-18 の蓄積から評価した。</p> <p>結果: エタノールを慢性投与したマウスの肝臓で、RIP3 の発現上昇が見られた。この増加はアルコール性肝障害患者からの肝生検組織でも観察された。チトクローム P450 2E1 (CYP2E1) を欠損したマウスの肝臓では、エタノール慢性投与による RIP3 の増加は生じなかった。このことは、エタノール摂取に応答した RIP3 の発現には CYP2E1 によるエタノールの代謝が重要であることを示している。RIP3 を欠損したマウスでは、エタノールで生じる脂肪肝や肝細胞障害、炎症促進性サイトカイン (MCP-1、IL-6、TNFα) の発現増加が抑制された。一方、エタノールの慢性摂取後でもマウスの肝臓 RIP1 発現に変化なく、RIP1 キナーゼ活性をネクロスタチン-1 で阻害してもエタノールで生じる肝細胞障害を抑制しなかった。エタノールで生じる肝臓でのアポトーシスは、RIP3 欠損マウスでも対照 (WT) と変化なかった。</p> <p>結論: 本研究は、これまでで初めて、RIP3 が関与して生じるネクローシスがエタノールによる肝細胞障害と肝炎の進展において重要であることを示した。エタノール摂取に伴う CYP2E1 依存性の RIP3 発現が肝細胞のネクローシスを引き起こす。エタノールによる肝細胞障害は RIP3 依存的であり、RIP1 キナーゼ活性には依存しない。RIP3 系に対する (治療的) 介入処置は、アルコール性肝障害の有効な治療標的になると考えられる。</p>		