

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	16-250	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
IRAKM-Mincle axis links cell death to inflammation: Pathophysiological implications for chronic alcoholic liver disease. インターロイキン-1 受容体関連キナーゼ M (IRAKM)-ミンクル系は細胞死と炎症を関連づけている:慢性アルコール性肝疾患での病態生理学的意義		
執筆者		
Zhou H, Yu M, Zhao J, Martin BN, Roychowdhury S, McMullen MR, Wang E, Fox PL, Yamasaki S, Nagy LE, Li X.		
掲載誌		
Hepatology. 2016;64(6):1978-1993. doi: 10.1002/hep.28811.		
キーワード		PMID:
アルコール、アルコール性肝疾患、インターロイキン-1 受容体関連キナーゼ M (IRAKM)、ミンクル、Toll 様受容体 (TLR)、炎症		27628766
要旨		
<p>目的: アルコール性肝疾患の主要な病因として、肝マクロファージのリポポリサッカライド (LPS) による Toll 様受容体 (TLR) の活性化と肝細胞に対する障害がある。LPS は肝マクロファージの TLR4 で認識され、炎症性サイトカインの TNF や IL-1 が放出され、その後、肝細胞機能に影響を及ぼす。TLR 情報は、アダプター分子のミエロイド系分化因子 88 (MyD88) とインターロイキン-1 受容体関連キナーゼ (IRAK) 類を介して伝達される。しかし、TLR 依存性炎症反応とアルコールによる肝細胞障害の協調的な機序が、どのようにアルコール性肝疾患を発生するのか分かっていない。本研究は、この点について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウスを使用し、IRAKM 欠損 (IRAKM-KO) あるいはミンクル欠損 (MC-KO) マウスを作成した。マウスへエタノールは、Lieber-DeCarli 液体飼料 (1-6% (v/v)) で 25 日間投与した。エタノール投与後のマウスから骨髄由来マクロファージ (BMDM) を調製し、炎症反応の変化を解析した。一部の実験では、対照 (WT) マウスから調製した初代培養肝細胞を使用した。タンパク質は免疫ブロット法で、mRNA は定量 RT-PCR 法で、サイトカイン類は ELISA 法で測定した。肝細胞の変化は免疫組織化学的に解析した。</p> <p>結果: 対照 (WT) マウスから調製した BMDM では、LPS 刺激により IRAKM のミッドソーム [Myddosome: MyD88-IRAKM で構成されるシグナル複合体] が形成され、NFκB の活性化が生じた。さらに、LPS 刺激で形成された IRAKM ミッドソームによってミンクル [C 型レクチン膜タンパク質、細胞死感受受容体] の発現が上昇した。慢性エタノール投与した WT マウスでは、炎症性サイトカインの分泌が増加し、肝障害が発生した。一方、IRAKM-KO マウスでは、これらのエタノール投与による変化は阻止された。また、慢性エタノール投与で、肝臓でのミンクル発現が上昇したが、MC-KO マウスではエタノールによる肝障害の発生が阻止された。スプライソソーム [mRNA とタンパク質の複合体で、mRNA 前駆体スプライシングに関与する] 関連タンパク質 130 (SAP130) は内因性リンクルのリガンドで、障害された細胞から放出される危険信号であり、培養肝細胞のエタノール処置で SAP130 の遊離が増大した。さらに、BMMC での <i>ex vivo</i> の実験で、SAP130 と LPS は炎症反応を相乗的に活性化し、MC-KO マウスの BMMC ではこれらの効果が抑制された。</p> <p>結論: 本研究は、IRAKM-ミンクル系は、ALD の病変が形成される際、エタノールによる肝細胞障害と自然免疫活性化とを連関させて関与している重要性について初めて示した。</p>		