

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-230	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Phosphoproteomics identifies pathways underlying the role of receptor-interaction protein kinase 3 in alcohol-associated liver disease and uncovers apoptosis signal-regulating kinase 1 as a target. リン酸化プロテオミクスはアルコール関連肝疾患における受容体相互作用タンパク質キナーゼ 3 (RIP3) の役割の基盤となる経路を同定し、標的としてのアポトーシスシグナル調節キナーゼ 1 を明らかにする		
執筆者		
Singh V, Huang E, Pathak V, Willard BB, Allende DS, Nagy LE.		
掲載誌		
Hepatol Commun. 2022; 6(8):2022-2041. doi: 10.1002/hep4.1956.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患 ALD、RIP3、necroptosis、ASK1、細胞死受容体		35438255
要旨		
<p>目的: アルコール関連肝疾患 (ALD) の病理生理機序は複雑で、十分に理解されていず、その効果的な治療法を欠いている。ALD の進展では TNFα の役割が重要で、TNFα は TNF 受容体 (TNFR1) を介して作用し、アポトーシスあるいはネクローシス (necroptosis) [ネクローシス様の表現型を示す制御されたプログラム細胞死] を引き起こす。TNFR1 は受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 (RIP1、Receptor-interaction protein kinase 1) を動員し、アポトーシスを促進する。RIP1 の活性化は RIP3 との相互作用を促進し、MLKL をリン酸化を介してネクローシスを仲介する。RIP3 はネクローシスの重要な決定因子であり、ALD マウスモデルでの障害に寄与していることが示されているが、その機序は不明である。本研究は、RIP3 欠損 (<i>Rip3</i>^{-/-}) マウスを使用して、肝臓リン酸化プロテオミクス [リン酸化修飾タンパク質を標的にしたプロテオーム解析] に対する慢性エタノール (CE) 負荷の効果について、細胞死受容体 (DR) 情報伝達経路に焦点を当てて検討を行った。</p> <p>方法: C57BL/6 (WT) および RIP3 欠損マウス (<i>Rip3</i>^{-/-}) を使用した。ヒト標本は、重篤なアルコール性肝炎 (AH) 患者肝臓を使用した。CE 誘導性肝障害マウスは、EtOH 液体飼料 (2-6%) を 25 日間投与して作成し、その後、肝臓を採取してリン酸化プロテオーム解析を行った。リン酸化で影響を受ける経路は ingenuity pathway analysis で解析した。肝臓組織は、免疫組織化学法で測定した。</p> <p>結果: マウス肝臓のリン酸化プロテオーム解析で、EtOH と RIP3 遺伝子で影響される経路に対応するリン酸化タンパク質が見出された。経路解析で、CE に応答したリン酸化タンパク質は、DR 情報伝達経路、アポトーシス経路、p-38 MAPK 経路で豊富に見出された。CE 処置は TNF 誘導性 DR 情報伝達経路の調節不全を生じた。また、WT への CE 負荷で、アポトーシスシグナル調節キナーゼ 1 (ASK1) の細胞死促進活性の阻害と関連した S1036/S1040 (ヒト: S1029/S1033) でのリン酸化が減少し、この阻害関連部位のリン酸化の減少効果は、<i>Rip3</i>^{-/-} で減弱していた。S1033 のリン酸化低下は、AH 患者肝臓でも認められ、一方、ASK1 活性化部位 (Thr 838) のリン酸化は増加していた。ASK1 のリン酸化の変化は、AH 患者や WT で ASK1 の下流標的である p38 のリン酸化増加と関連していたが、<i>Rip3</i>^{-/-} では変化なかった。同様に、CE 負荷は、WT の c-Jun N 末端キナーゼ経路に影響を与えたが、<i>Rip3</i>^{-/-} では変化なかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、TNF/DR 情報伝達のリン酸化部位を同定し、これらが CE や RIP3 で影響されることと、ASK1 の阻害的リン酸化での変化が ALD での重要な標的であることを示した。ALD における <i>Rip3</i> の非標準的な機能の関与が示唆される。</p>		