

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-206	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p>The mitochondrial biliverdin exporter ABCB10 in hepatocytes mitigates neutrophilic inflammation in alcoholic hepatitis. 肝臓ミトコンドリアのビリベルジン排出輸送体 ABCB10 はアルコール性肝炎での好中球の炎症を軽減する</p>		
執筆者		
Gutierrez V, Kim-Vasquez D, Shum M, Yang Q, Dikeman D, Louie SG, Shirihai OS, Tsukamoto H, Liesa M.		
掲載誌		
Redox Biol. 2024; 70:103052. doi: 10.1016/j.redox.2024.103052.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝炎 AH、ABCB10、好中球細胞外トラップ NET、redox		38290384
要旨		
<p>目的: アルコール性肝炎(AH)患者の肝臓は、肝細胞酸化還元(Redox)の欠陥を特徴とする特異的な分子シグネチャーを示し、これにはミエロペルオキシダーゼ(MPO)を発現し、好中球細胞外トラップ(NET) [DNA やシトルリン化ヒストン、抗微生物ペプチドから構成される網状の細胞外ネットワーク]を形成する好中球(Neu)の肝浸潤が同時に発生している。NET 形成と MPO 活性の悪化は肝障害の一因となり、AH の予後不良につながる。一方、AH 肝細胞での Redox 欠陥が直接的に Neu 炎症と NET 形成を悪化するのかどうか不明である。我々は、高脂肪負荷マウス肝臓で、ミトコンドリア(Mit)からのビリベルジン(Biliv)の排出に関与する Biliv 排出輸送体 ABCB10 とビリルビンの増加、および肝臓代謝や Redox が変化することを報告した。しかし、アルコール性肝障害での肝 ABCB10 とその Redox 作用の役割は分かっていない。本研究はこれらの点についてアルコール性脂肪性肝炎(ASH)と AH マウスモデルを使用して検討した。</p> <p>方法: 肝臓 ABCB10 ノックアウトマウス(ABCB10L-KO)、C57BL/6J マウス(WT)を使用した。一部の実験には AH 患者肝臓試料(5 例)を使用した。C57BL/6J マウスで、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)モデルは Gao-binge 投与方法で、AH モデルはエタノール+高脂肪食で 7 週間飼育して作成した。マウスから肝臓を採取して Mit を調製後、呼吸活性は XF96 アナライザーで、代謝物の変化は Q Exactive 質量分析計で解析した。ABCB10 の肝臓選択的過剰発現は AAV 発現ベクターを用いて行った。肝臓組織は免疫組織化学法で評価した。</p> <p>結果: AH 患者と AH マウスの肝臓で、肝細胞の ROS 捕獲体であるビリルビンの合成を増加する ABCB10 が減少していた。AH マウス肝臓の ABCB10 過剰発現で、MPO と Neu エラスターゼ(ELANE) [Neu から放出され組織障害に関与]の mRNA 発現とヒストン H3 のシトルリン化[NET 形成特異的マーカー]が減少した。一方、Neu の浸潤に関与する Ly6G の変化はなかった。ABCB10L-KO の ASH モデルで、WT-ASH モデルと比べて肝障害の悪化や Mit 機能での変化はなかった。AH マウス肝臓 ABCB10 過剰発現は、Mit 脂肪消費能力の上昇や脂肪症と肝細胞死の軽減は伴わずに、選択的に Mit の GSH/GSSG 比と Biliv 含量を回復(増加)し、肝 4-HNE タンパク質付加物[炎症促進性]を減少した。ABCB10 の Neu 炎症能力の低下(抗炎症効果)は、ABCB10 の肝臓での ROS 仲介性作用の抑制によるものと示唆された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、AH 患者肝臓での ABCB10 の減少と、AH マウスモデル肝での ABCB10 の増加処置で Neu による炎症と NET 形成マーカーが低下することを示し、AH で残存している肝細胞内で ROS 仲介性作用を制御する ABCB10 の機能は、浸潤した Neu の不適応な活性化を軽減することを示唆している。また、本研究は、ヒト肝細胞での ABCB10 機能の回復は、AH の予後不良と関連している NET 形成と肝炎症を軽減するための新たな戦略になることを提示している。</p>		