

## 研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-236	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
MLKL deficiency alleviates acute alcoholic liver injury via inhibition of NLRP3 inflammasome. MLKL 欠損は NLRP3 インフラマソームの阻害を介して急性アルコール性肝障害を軽減する		
執筆者		
Shen Y, Chen D, Linghu M, Huang B, Xu S, Li L, Lu Y, Li X.		
掲載誌		
Toxicology. 2024; 506:153864. doi: 10.1016/j.tox.2024.153864.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝障害 ALD、MLKL、NLRP3 インフラマソーム、炎症、核移行		38871208
要旨		
<p><b>目的:</b> アルコール (Alc) 性肝疾患 (ALD) は主な肝機能不全の一つで、長期飲酒と短期過剰飲酒の両方で ALD が発症する。長期飲酒で生じる ALD の病理は多く検討されているが、急性 Alc 摂取による肝障害の分子機序の研究は十分ではない。急性 ALD の効果的な臨床治療のために、その病理と新たな治療標的の同定が必要とされる。Mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL) はネクローシス (Necpt, 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] 経路の終点実行因子として同定されている。しかし、その急性 ALD での役割は不明である。本研究は、MLKL が Necpt とは独立して ALD に関与するか検討した。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6 マウス、<i>Mkl1</i> 欠損マウス、<i>Nlrp3</i> 欠損マウスを使用した。急性 ALD モデルは 5 g/kg Alc を 12 時間間隔で 3 回投与して作成し、6 時間後に血液と肝臓を採取して解析を行った。肝臓組織は組織化学法で評価した。血清サイトカインレベルは ELISA 法で測定した。mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウェスタンブロット法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> エタノール処置マウス肝臓で、MLKL および RIPK3 [Necpt で MLKL リン酸化の主要調節因子] 発現が増加したが、MLKL のリン酸化や膜移行での増加は見られなかった。この結果は、Alc 摂取はマウス肝臓での Necpt を誘導しないという報告と一致している。さらに、<i>Mkl1</i> 欠損は NLRP3 発現を低下させ、NLRP3 インフラマソーム (Ifms) の活性化 (NLRP3、Caspase-1、ASC の増加) と、それに続く炎症応答 (IL-1<math>\beta</math> と IL-18 の増加、<i>Il-1<math>\beta</math></i>、<i>Tnf-<math>\alpha</math></i>、<i>Il-6</i> mRNA の増加) を抑制して、そのことで急性 Alc 消費で生じる肝障害を軽減した。<i>Nlrp3</i> の欠損で、急性 Alc 投与による炎症と肝障害は抑制され、<i>Nlrp3</i> 欠損は NLRP3 Ifms の活性化を阻止することが示唆される。一方、<i>Nlrp3</i> 欠損は MLKL 発現を変化せず、MLKL が NLRP3 の上流で作用していることが確認された。急性エタノール処置マウス肝臓で、細胞質と核での MLKL 発現が増加した。MLKL 阻害剤 GW806742X の投与 (100 <math>\mu</math>M、腹腔内) で MLKL の核移行が阻害され、NLRP3 発現も減少した。さらに、<i>Nlrp3</i> 欠損で NF-<math>\kappa</math>B 経路の活性化には影響しなかったが、NLRP3 の主要転写調節因子である p65 の核進入が減少し、その結果 <i>Nlrp3</i> mRNA の転写と NLRP3 発現が抑制された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、急性 Alc 摂取は MLKL と RIPK3 発現を増加するが、MLKL リン酸化と膜移行を生じないことを示し、Necpt 細胞死はないことを示唆している。また、本研究は、急性 ALD で MLKL は Necpt とは独立して NLRP3 Ifms の活性化を調節する MLKL の新たな機構を明らかにした。これらの結果は、急性 ALD の病理生理過程に新たな知見を提示するものである。</p>		