

## 研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-267	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Neutrophil extracellular traps activate hepatic stellate cells and monocytes via NLRP3 sensing in alcohol-induced acceleration of MASH fibrosis. MASH 線維症のアルコールによる促進で好中球細胞外トラップは NLRP3 による感知を介して肝星細胞と単球を活性化する		
<b>執筆者</b>		
Babuta M, Morel C, de Carvalho Ribeiro M, Calenda C, Ortega-Ribera M, Thevkar Nagesh P, Copeland C, Zhuang Y, Wang Y, Cho Y, Joshi R, Brezani V, Hawryluk D, Datta AA, Mehta J, Nasser I, Szabo G.		
<b>掲載誌</b>		
Gut. 2024; 73(11):1854-1869. doi: 10.1136/gutjnl-2023-331447.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
MASH、アルコール、NLRP3、好中球細胞外トラップ NET、線維症、肝障害		38777573
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 代謝機能障害関連脂肪肝炎 (MASH、metabolic dysfunction-associated steatohepatitis [従来の NASH]) とアルコール関連肝疾患 (ALD) は疾患進行で共通の病的ならびに組織学的段階を共有している。MASH におけるアルコール使用は、線維症と肝臓関連死の危険性を増加するが、両疾患の併存による疾患変化の機序は明かでない。多量アルコール (BA) 消費による肝障害と炎症の促進に好中球細胞外トラップ (NET) が関与することが示されている。また、NLRP3 インフラマソームの ALD と MASH への関与が報告されている。本研究は MASH マウスモデルで反復 BA 曝露によって肝障害悪化が生じる機序について、NET と NLRP3 との関連から検討を行った。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6J マウスと NLRP3 欠損 (NLRP3-KO) マウスならびに ALD/MASH 患者肝臓試料を使用した。MASH マウスモデルは高脂肪-コレステロール-ショ糖飼料 (MASH-d) を 3 ヶ月投与して作成し、エタノール (5 g/kg) は MASH-d と共に投与した (MASH/BA マウス)。処置後、マウスから血液と肝臓を採取し解析を行った。In vitro の実験にはマウスの肝星細胞 (HSC) と好中球 (Neu)、健常者 Neu ならびに LX2 HSC と THP1 単球細胞を使用した。Neu の枯渇は抗 Ly6G 抗体を腹腔内投与して行った。NET 形成は NET 関連 Neu エラスターゼ (NE) を指標に測定した。NLRP3 と NET の相互作用はプルダウンアッセイで解析した。肝臓組織は免疫 (蛍光) 組織化学法で、また MASH/BA マウス肝臓の遺伝子変化はトランスクリプトミクス (Tcm) 解析で評価した。</p> <p><b>結果:</b> MASH/BA マウスで、BA あるいは MASH-d の単独投与と比べて、肝障害と線維症が増強され、肝臓 Tcm 特性で細胞外マトリックス再構築、Neu 活性化、炎症に関与する遺伝子発現の増加が示された。さらに、MASH/BA マウス肝臓で Neu、Neu 浸潤関連遺伝子 (<i>Fcer</i>, <i>Cxcl1</i>, <i>Bst2</i>) 発現、Neu 関連ケモカイン (<i>CXCL1</i>, <i>LCN2</i>) 発現、NET 形成 (NE, cit-H3) の増加が認められた。また、ALD/MASH 患者肝臓でも Neu 浸潤と NET 形成の増加が認められた。Neu 除去した無細胞 NET の NLRP3 阻害剤 MCC950 処置あるいは NLRP3-KO マウス HSC の実験から、NET は NLRP3 による感知を介して作用 (IL-1<math>\beta</math>遊離) することが示された。無細胞 NET は HSC (<i>in vitro</i>) の線維化促進特性と炎症促進性単球を誘導した。MASH/BA マウスの Neu 枯渇や DNase 処置による NET の妨害で、単球と HSC の活性化が阻害され、肝障害と線維症が改善された。さらに、MASH/BA マウスの MCC950 処置や NLRP3 欠損で NET 形成、肝障害、線維症が抑制された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、MASH での多量アルコール摂取が、NET の NLRP3 による感知を介した HSC と単球の活性化によって肝線維症を促進することを初めて示し、MASH でのアルコール線維化促進効果に対抗する新たな治療的戦略として NET と NLRP3 の阻害の有効性を明らかにした。</p>		