

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-280	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
BRISC inactivation alleviates alcohol-induced liver injury in mice. マウスで BRISC の不活性化はアルコール性肝疾患を軽減する		
<b>執筆者</b>		
Wang T, Zhang W, Liu X, Liu K, Ren GM, Xiang SS, Zhan YQ, Chen H, Gao HY, Zhao K, Yu M, Li CY, Yang XM, Yin RH.		
<b>掲載誌</b>		
Sci Rep. 2025; 15(1):5154. doi: 10.1038/s41598-025-89796-2.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール性肝疾患 ALD、BRISC、Thiolutin、肝脂肪症、NLRP3		39934386
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> BRCC3 イソペプチダーゼ複合体(BRISC)は JAMM 脱ユビキチン化酵素ファミリーの 1 つで、NLRP3 インフラマソームと TLR4/NF-κB 情報経路の選択的な活性化に必要とされる。BRISC はリポポリサッカライド(LPS)/D-ガラクトサミン誘導性急性肝不全で重要な役割を果たしていることが報告されているが、アルコール性肝疾患(ALD)への機能的関連性は不明である。本研究はこの点について検討を行った。</p> <p><b>方法:</b> ABRO1[BRISC 足場タンパク質]欠損 (<i>Abro1</i><sup>-/-</sup>)マウス、BRCC3[BRISC 触媒サブユニット]欠損 (<i>Brc3</i><sup>-/-</sup>)マウス、C57BL/6 マウス(WT)を使用した。マウスへのエタノール投与は Gao-binge 法で行った(アルコール性肝炎(AH)マウス)。BRISC 阻害剤チオルチン(THL, thiolutin)は 1 mg/kg を腹腔内投与した。また、AH 患者肝臓での BRISC 発現について RNA-seq 遺伝子データベース(GEO)を基に解析した。肝臓組織は H&amp;E 染色と免疫組織化学法で評価した。<i>In vitro</i> の実験にはマウスから単離した初代肝細胞(PH)とクッパー細胞(KC)、ならびに HepG2 細胞を使用した。HepG2 細胞の ABRO1 の発現抑制は shRNA 法で行った。NLRP3 インフラマソームの活性化は LPS 誘導性 IL-1β産生から評価した。mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> AH マウス肝臓と AH 患者肝臓で BRISC 成分(ABRO1 と BRCC3)の発現が増加していた。<i>Abro1</i><sup>-/-</sup>マウスと <i>Brc3</i><sup>-/-</sup>マウスで、WT マウスと比べて、エタノール投与による肝脂肪症、肝炎(TNF-α、IL-6、CXCL1、CXCL2 発現)、肝障害が軽減した。さらに、BRISC 阻害剤 THL による BRISC 活性の薬理的阻害は、ALD の進展を阻止した。また、ABRO1 欠損と BRCC3 欠損は、エタノールによる腸管粘膜の障害を介した LPS の移行(血清 LPS レベルの変化)に影響しなかったが、アルコールによる肝臓での NLRP3 インフラマソームの活性化を防いだ。一方、PH と HepG2 細胞での <i>in vitro</i> の結果から、BRISC 欠乏はアルコールによる直接的な肝細胞障害に対する効果は限定的であることが示された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、ABRO1 と BRCC3 の全体的欠損はアルコールによる肝炎と肝脂肪症からマウスを防御することを初めて示した。ABRO1 と BRCC3 は BRISC の 2 つの必須のサブユニットであることから、本研究の結果は ALD の病的過程で、従来知られていなかった BRISC の重要な役割を示し、BRISC は ALD 治療の有望な治療標的となる可能性を示唆している。</p>		