

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	23-276	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Hepatocyte-specific mitogen-activated protein kinase phosphatase 1 in sexual dimorphism and susceptibility to alcohol induced liver injury. 性的二型とアルコール誘発性肝障害感受性における肝細胞特異的分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ脱リン酸化酵素 1		
<b>執筆者</b>		
Walter MN, Montoya-Durango D, Rodriguez W, Wang Y, Zhang J, Chariker JH, Rouchka EC, Maldonado C, Bennett A, McClain CJ, Barve S, Gobejishvili L.		
<b>掲載誌</b>		
Front Immunol. 2024; 15:1316228. doi: 10.3389/fimmu.2024.1316228.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール関連肝疾患 ALD、MKP1、性的二型、炎症		38370409
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 女性はアルコールの毒性効果に対して感受性が高いことは良く知られているが、その正確な機序は十分に分かっていない。アルコールは、肝臓の分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) の負の調節因子である MAPK 脱リン酸化酵素 1 (MKP1) [MKP-1 は MAPK のセリン、スレオニン残基を特異的に脱リン酸化してその働きを制御する] の発現を低下させることが報告されている。しかし、アルコール関連肝疾患 (ALD) の発症機序における肝細胞特異的 MKP1 の役割は分かっていない。本研究はアルコールによる肝障害での感受性と性的二型 (sexual dimorphism) [性別で個体の形質が異なる現象] における肝細胞特異的 MKP1 の役割を検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性および雌性 C57BL/6 マウス、肝細胞特異的 <i>Mkp1</i> 欠損 (<i>Mkp1</i><sup>-/-</sup>) マウス (LSKO) と対照 (<i>Mkp1</i><sup>+/+</sup>) マウス (ff) を使用した。アルコール関連脂肪性肝炎 (ASH) モデルは C57BL/6 マウスでエタノール (~27 g/kg/日) + 高コレステロール/高脂肪食 (HCFD) を 8 週間投与して作成した。LSKO と ff は、Gao-binge 投与方法でエタノールを投与した (ALD モデル)。In vitro の実験にはマウスから調製した初代肝細胞 (PHC) を使用した。肝サイトカインは MesoScale Discovery を使用して測定した。肝 mRNA は RT-qPCR 法と Illumina NextSeq 500 を使用した RNA シークエンス法で、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> ASH マウスは ER ストレスの増加と <i>Dusp1</i> [MKP1 遺伝子] 発現の低下を伴って重篤な肝障害を示した。雄性および雌性マウス PHC で in vitro エタノール処置は時間依存性に <i>Dusp1</i> mRNA 発現を低下させたが、この効果は雌性マウスでより顕著であった。雌性 ALD モデルマウスは <i>Dusp1</i> mRNA 発現の低下と共に、より重篤な肝障害を示したが、雄性マウスでの肝 <i>Dusp1</i> の変化はなく、肝障害の程度も低かった。LSKO では両性のマウスで、アルコール性肝障害、ER ストレス、炎症が増加した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、肝細胞 MPK1 はアルコール性肝障害で重要な役割を果たしていることを示している。アルコールは肝細胞 MKP1 発現を性依存性様式で低下させ、アルコールに対する感受性増加の性的二型に関与していることが示唆される。</p>		