

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：12501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K23938

研究課題名(和文) ネクロプトーシスを標的とした慢性肝不全急性増悪の病態解明と革新的治療法の創出

研究課題名(英文) Pathophysiology and Innovative Therapeutics for ACLF Targeting Necroptosis

研究代表者

近藤 孝行 (Kondo, Takayuki)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80845090

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：慢性肝不全急性増悪(ACLF)は、致死率が高く有効な治療手段のない難病である。ACLFの病態は肝細胞死が主な特徴であると言われている。ネクロプトーシスは、プログラムされた細胞死の一形態であり、RIPK1、RIPK3、pMLKLが主要な構成要素である。そこで、ACLFおよび非ACLF患者のRIPK3血漿レベルおよびRIPK1、RIPK3、pMLKLの肝発現量を測定し、なおかつ、ACLFの2つの動物モデルにRIPK1の阻害剤を用いてを用いてACLFにおけるネクロプトーシスの役割を検討した。その結果、ネクロプトーシスがACLFの病態において重要な役割を担っていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これらの研究成果は、ヒトおよび齧歯類のACLFにおいてRIPK1を介したネクロプトーシスと呼ばれる細胞死が重要であることを初めて明らかにした。RIPK1の阻害は、ACLFを発症していない患者からACLFへの進行を防ぐための新規治療アプローチとなる可能性があり、現在有効な治療手段のないACLFの治療手段の一つとなる可能性が示されたため本研究の学術的かつ社会的意義は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Acute-on chronic liver failure (ACLF) is an intractable disease with a high mortality rate and no effective treatment options; the pathogenesis of ACLF is primarily characterized by hepatocyte death. Necroptosis is a form of programmed cell death, of which RIPK1, RIPK3, and pMLKL are major components. Therefore, we measured RIPK3 plasma levels and hepatic expression of RIPK1, RIPK3, and pMLKL in ACLF and non-ACLF patients, and investigated the role of necroptosis in ACLF using two animal models of ACLF with inhibitors of RIPK1. The results suggest that necroptosis plays an important role in the pathogenesis of ACLF.

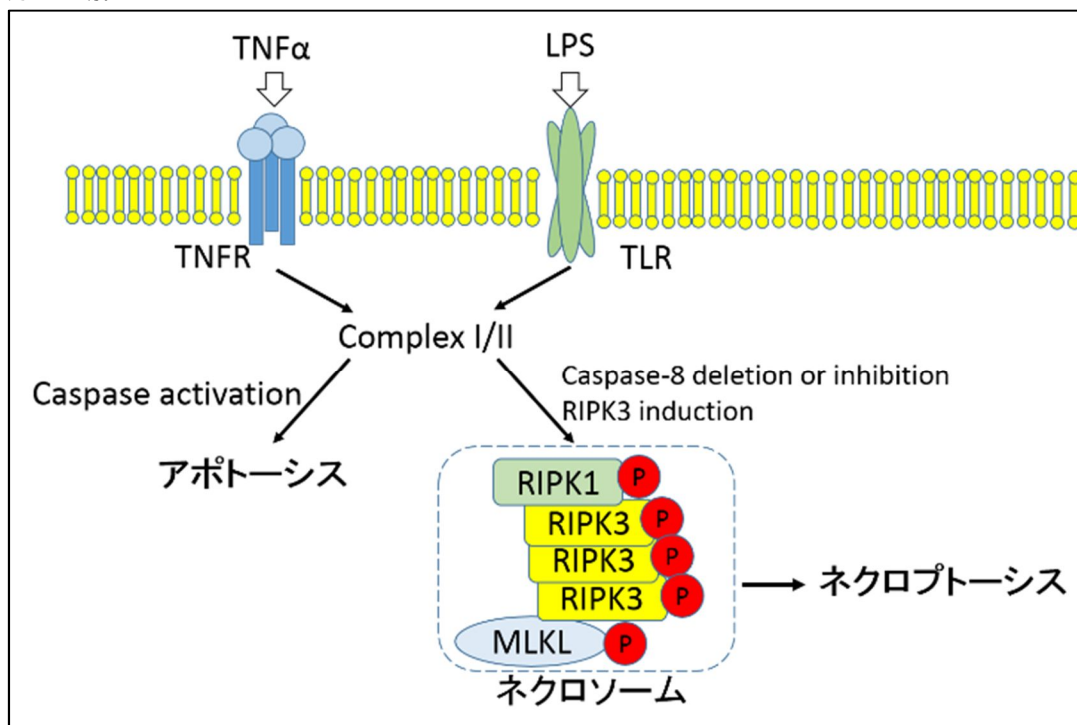
研究分野：肝疾患

キーワード：慢性肝不全急性増悪 ACLF 細胞死 ネクロプトーシス RIPK1 RIPK3 MLKL アポトーシス

1. 研究開始当初の背景

肝不全は肝細胞の減少や機能の低下により黄疸、腹水、血液凝固異常、肝性脳症などの肝不全兆候を呈する病態である。その中で ACLF は肝硬変患者が急性の代償不全(静脈瘤出血、難治性腹水、細菌感染、肝性脳症)によって状態が悪化し、多臓器不全を来す症候群であり、未だに確立した治療法は存在しない。ACLF は短期死亡率が高く、病態生理学的に長引く炎症と免疫低下による敗血症が関与することが報告されている。そして ACLF の病態は細胞死と深く関わっていること、さらには ACLF の重症度とともに細胞死の様式がアポトーシスから非アポトーシスへと移行していくことが報告されている。

ネクロプトーシスは近年提唱されているネクローシス型の細胞死の一つであり、アポトーシスとは異なるプログラム細胞死として知られている。Receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1)、RIPK3、および mixed lineage kinase like protein (MLKL)はネクロプトーシスの経路における中心的な役割を担っており、これらがネクロソームを形成することにより早期に細胞膜が破綻し、damage-associated molecular patterns (DAMPs)と呼ばれる核内あるいは細胞質内に存在する DNA やヒストンなどが放出され、周囲の細胞に強い炎症を誘導することが知られている。近年さまざまな急性肝障害モデルにおけるネクロプトーシスの役割や RIPK1 Inhibitor をはじめとするネクロプトーシス抑制剤の効果についての報告は認められているが、ACLF の病態におけるネクロプトーシスの役割やネクロプトーシス抑制剤の効果については十分に理解されていない



2. 研究の目的

本研究では、ACLF におけるネクロプトーシスの役割を解明するとともに、ACLF モデルにおけるネクロプトーシス抑制剤の効果を検証し、新規治療戦略の提案を目的とする。

3. 研究の方法

健康なボランティア、肝硬変患者、および急性非代償イベント(AD)で入院した患者において、RIPK3 血漿レベルおよび RIPK1、RIPK3、pMLKL の肝発現量を測定した。ACLF におけるネクロプトーシスの役割は、RIPK1 の阻害剤、ネクロスタチン-1 (NEC-1) および SML2100 (RIPA56) を用いて ACLF の 2 つの動物モデルで検討した

4. 研究成果

血漿 RIPK3 レベルは、28 日および 90 日死亡の予測に有用であり、さらに入院後に ACLF への移行の予測にも有用であった。この傾向は、胆管結紮ラットにリボポリサッカライド (LPS) を投与して ACLF を誘発したラットモデルや、ガラクトサミン (CCL4/GalN) を投与した四塩化炭素誘発線維化マウスで再現された。ACLF モデルラットでは、カスパーゼ 8 活性の抑制が認められ、カスパーゼ依存性の細胞死からネクロプトーシスへの移行が示唆された。NEC-1 を LPS 投与前に投与すると、肝、腎、脳障害が軽減され、肝および腎の細胞死が減少することにより、

ACLFの重症度が有意に低下した。また、CCL4/GalNで発症したACLFのマウスモデルにおいても、RIPA56で同様の肝保護作用が確認された。これらのデータは、ヒトおよび齧歯類のACLFにおいてRIPK1を介した細胞死が重要であることを初めて明らかにした。RIPK1の阻害は、ACLFを発症していない患者からACLFへの進行を防ぐための新規治療アプローチとなる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 近藤 孝行, 加藤 直也	4. 巻 272
2. 論文標題 ACLFとウイルス肝炎、自己免疫性肝炎	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 585-589
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Takayuki, Macdonald Stewart, Engelmann Cornelius, Habtesion Abeba, Macnaughtan Jane, Mehta Gautam, Mookerjee Rajeshwar P., Davies Nathan, Pavesi Marco, Moreau Richard, Angeli Paolo, Arroyo Vicente, Andreola Fausto, Jalan Rajiv	4. 巻 13
2. 論文標題 The role of RIPK1 mediated cell death in acute on chronic liver failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41419-021-04442-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 近藤 孝行
2. 発表標題 細胞死からみた ACLF の病態解明と新規治療
3. 学会等名 急性肝不全研究会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------