

【目的】 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は肝硬変へ進行しうる慢性肝疾患であるが有効な治療方法がいまだなく進行の抑制が困難であることから病態解明と新規治療法が必要とされている。NAFLD では腸管と肝臓の病態が相互に影響する腸肝軸 (Gut-liver axis) が病態形成に影響している。NAFLD では腸内細菌叢の異常を来し肝臓の炎症と線維化へ悪影響を及ぼしている。補体は病原体や死細胞の排除により生体の恒常性を維持する役割を担っている自然免疫因子であり、補体活性化経路における第二経路は補体活性化の中心的な役割を果たしている。過剰な補体活性化は様々な疾患に影響しているが、NAFLD の病態にも補体活性化が影響していることが報告されている。Mannose-binding lectin-associated serine protease-3 (MASP-3) は補体第二経路の活性化に重要なセリンプロテアーゼであるが NAFLD における腸肝軸と補体 MASP-3 の関連は未解明である。

【方法】 *MASP-3* 欠損 C57BL/6 マウス (*MASP-3* 欠損マウス) を CRISPR/Cas9 システムにより作製した。超高脂肪コリン欠乏メチオニン減量飼料 (CDAHFD) 飼料を 24 週間投与することで NAFLD モデルマウスを作製した。NAFLD モデルマウスの表現型を野生型マウスと *MASP-3* 欠損マウスで比較した。肝組織の Picro-Sirius Red 染色で肝線維化を評価した。肝組織の脂肪沈着を Oil red O 染色により評価した。盲腸内容物の DNA を用いたアンプリコンシーケンス解析により腸内細菌叢を解析した。

【結果】 CDAHFD 飼料を投与した野生型 NAFLD モデルマウスでは肝線維化が認められたが、*MASP-3* 欠損 NAFLD モデルマウスでは野生型 NAFLD モデルマウスに比べてより高度の肝線維化が認められた。*MASP-3* 欠損 NAFLD モデルマウスで肝脂肪沈着の増加を認めたが、野生型 NAFLD モデルマウスに比べると脂肪沈着は軽度であった。次にマウスの盲腸内容物を採取し腸内細菌叢を 16S rDNA 部分塩基配列を標的として解析した。*MASP-3* 欠損 NAFLD モデルマウスでは α 多様性の変化量が低下し、 β 多様性は similarity が低下していた。さらに *MASP-3* 欠損 NAFLD モデルマウスでは *Bacteroides acidifaciens* および *Prevotella* の relative abundance の上昇が認められた。本研究では、*MASP-3* 欠損により NAFLD モデルマウスの肝線維化は増悪している一方で、肝脂肪沈着は軽減しており、さらに腸内細菌叢は NAFLD に対して保護的な環境へ変化している可能性があると考えられた。*MASP-3* 欠損による NAFLD の肝線維化増悪のメカニズムの解明は MASP-3 に着目したヒトの NAFLD の疾患診断や新たな治療法の創出に寄与できる可能性があると考えられた。

非アルコール性脂肪肝疾患モデルマウスにおける MASP-3 の影響

