

Inagaki NF, Nakanishi H, Ohto T, Shindou H, Shimizu T. LPCAT3/LPLAT12 deficiency in the liver ameliorates acetaminophen-induced acute liver injury. *FASEB J.* 2024 Jan;38(1):e23328. doi: 10.1096/fj.202301744R.

アセトアミノフェン(N-acetyl-p-aminophenol)は、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)と共に解熱鎮痛薬としてその効用が認知されており、広く使用されている。一方で、アセトアミノフェンは、急性肝不全を引き起こす薬剤としても知られている。急性肝不全の原因は、多岐にわたるが、薬剤性急性肝不全の中でアセトアミノフェン誘発急性肝障害の発症頻度が最も高い。重篤な場合は、急性肝不全になり、肝移植以外は確立され救命手段がないため、医学的かつ社会的にも問題視されている。

近年、液体クロマトグラフィー質量分析法を用いたノンターゲット分析により、アセトアミノフェン誘発急性肝障害マウスモデルにおいて、急性肝障害早期に様々な酸化リン脂質が肝組織に蓄積していることが報告された。この包括的解析により、70種類の酸化リン脂質が同定されたが、どの酸化リン脂質がアセトアミノフェン誘発急性肝障害発症に重要であるか否かは不明であった。本研究では、二重結合を4つ持つアラキドン酸をリン脂質に導入するリゾリン脂質アシル転移酵素(LPLAT12, 別名 LPCAT3)に着目し、アセトアミノフェン誘発急性肝障害との関連性を調べた。

LPLAT12を肝臓特異的に欠損させたマウスに、アセトアミノフェンを腹腔内投与し急性肝障害を誘導したところ、欠損マウスでは対照群と比較して、死亡率が低下した。血清ALT値・AST値も欠損マウス群で有意に低く、組織学的にも肝障害が抑制されていた。さらに、酸化ストレスマーカーも低値であった。リポドミクス解析を行ったところ、オメガ6多価不飽和脂肪酸含有リン脂質およびその酸化リン脂質は欠損群での低下していた。しかしながら、オメガ3多価不飽和脂肪酸含有リン脂質はコントロール群に比べ欠損群では高値であったにもかかわらず、その酸化リン脂質は低値になっていた。そこで、肝臓内還元型グルタチオン濃度を測定したところ、コントロールマウス群では低下していたが、欠損マウス群では低下が抑えられていた。

これらの結果から、アセトアミノフェンを投与したLpcat3/Lplat12肝臓特異的欠損マウスでは、コントロールマウスに比べてGSHレベルが高いため、GSHがNAPQIに結合し、その結果、活性酸素の産生が減少し、酸化リン脂質の産生が抑えられ、肝細胞の細胞死を誘導せず急性肝障害の誘導を抑制すると考えられる。しかし、還元型GSH低下抑制のメカニズム解明には今後の研究が必要である。