

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	15-204	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
<p>Inhibition of type I natural killer T cells by retinoids or following sulfatide-mediated activation of type II natural killer T cells attenuates alcoholic liver disease in mice.</p> <p>マウスにおいて I 型ナチュラルキラーT 細胞のレチノイン酸またはスルファチドによる II 型ナチュラルキラーT 細胞活性化に続く阻害はアルコール性肝臓病を抑制する</p>		
<b>執筆者</b>		
Maricic I, Sheng H, Marrero I, Seki E, Kisseleva T, Chaturvedi S, Molle N, Mathews SA, Gao B, Kumar V.		
<b>掲載誌</b>		
Hepatology. 2015; 61(4):1357-69. doi: 10.1002/hep.27632.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール性肝障害、ナチュラルキラーT 細胞、自然免疫、レチノイン酸		25477000
<b>要 旨</b>		
<p><b>目的:</b>アルコール性肝臓病(ALD)は、肝炎、肝線維症、時として肝硬変へ進展する死亡率の高い疾患である。肝臓には、ナチュラルキラーT(NKT)細胞を含めた自然免疫細胞が豊富に存在する。アルコール摂取による肝障害を生じる自然免疫細胞系の相互作用などの機序は良く分かっていない。NKT 細胞は I 型と II 型に分類され、CD1d 分子が提示する異なった脂質抗原を認識する。本研究は、亜型ごとの NKT 細胞の活性化による免疫系の相互作用が ALD の発生にどのように関与しているか検討した。</p> <p><b>方法:</b>雄性 C57BL/6J、CD1d<sup>-/-</sup>、Jα18<sup>-/-</sup>[ I 型 NKT 細胞欠損]マウスを使用し、Liber-DeCarli 液体飼料法でアルコール(5%)を 10 日間投与し、さらに 5 g/kg のアルコールを経口強制投与した。肝臓リンパ細胞を分離し、亜型の解析は FACS 法で行った。遺伝子発現は RT-PCR 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b>アルコール投与後のマウスで、II 型ではなく、I 型 NKT 細胞が活性化され、肝臓への炎症性 Gr-1<sup>high</sup>CD11b<sup>+</sup>細胞の動員が生じた。アルコール投与後の肝障害は、I 型 NKT 細胞を欠損した Jα18<sup>-/-</sup>マウスや、II 型 NKT 細胞のスルファチド[スフィンゴ脂質]による活性化に続く I 型 NKT 細胞の不活性化で阻害された。このことはアルコール摂取による肝障害は I 型 NKT 細胞に依存していることを示している。さらに、オールトランスレチノイン酸(ATRA)受容体 PAR<math>\gamma</math>の刺激薬(タザロテン)は、I 型 NKT 細胞を阻害し、アルコールによる肝障害を抑制した。また、アルコール投与後の炎症促進性遺伝子の発現変化の解析結果は、対照マウスではオステオポンチン、IL-1<math>\beta</math>、IL-6、TNF-<math>\alpha</math>などの遺伝子発現の増加がみられたが、Jα18<sup>-/-</sup>マウスではこれらの増加が認められず、炎症促進性遺伝子の上昇は I 型 NKT 細胞に依存していることが示された。</p> <p><b>結論:</b>アルコール摂取後には、II 型ではなく、I 型 NKT 細胞が活性化される。I 型 NKT 細胞による炎症反応惹起と好中球の動員は肝組織の障害を生じる。一方、II 型 NKT 細胞は ALD による障害から肝臓を保護する。レチノイン酸や(II 型 NKT 細胞を活性化する)スルファチドによる I 型 NKT 細胞の阻害は、ALD を防ぐ。CD1d 依存性抗原認識経路はマウスとヒトの間で高度に保存されていることから、II 型 NKT 細胞のスルファチドによる活性化や、I 型 NKT 細胞の ATRA や PAR<math>\gamma</math> 刺激薬による阻害は、ALD の治療的介入の標的として有望であると思われる。</p>		