

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	15-217	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Invariant NKT cells promote alcohol-induced steatohepatitis through interleukin-1 $\beta$ in mice. マウスでインバリアント NKT 細胞はインターロイキン-1 $\beta$ を介してアルコールによる脂肪性肝炎を促進する		
<b>執筆者</b>		
Cui K, Yan G, Xu C, Chen Y, Wang J, Zhou R, Bai L, Lian Z, Wei H, Sun R, Tian Z.		
<b>掲載誌</b>		
J Hepatol. 2015; 62(6):1311-8. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.027.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール性肝障害、脂肪性肝炎、クッパー細胞、iNKT 細胞、IL-1 $\beta$		25582105
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 過剰なアルコール消費は、脂肪性肝炎からアルコール性肝炎、肝硬変、肝臓がんなどの慢性肝障害を引き起こす。最近の研究から、アルコール性あるいは非アルコール性の肥満が免疫系に影響を与え、炎症を促進することが注目されている。肝臓には、マクロファージ(クッパー細胞: KC)、ナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラーT (NKT) 細胞などの様々な免疫系細胞が存在する。アルコール消費は、クッパー細胞のNLRP3 インフラマソーム[炎症反応に関連する生体分子複合体]を活性化し、アルコール性肝障害(ALD)での成熟インターロイキン(IL)-1<math>\beta</math>の遊離を生じることが報告されている。IL-1<math>\beta</math>は ALD 発生の仲介物として機能すると考えられているが、その機序は不明である。本研究は、慢性および過剰アルコール消費マウスモデルで、アルコールによる脂肪性肝炎でのIL-1<math>\beta</math>の役割について検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 C57BL/6 マウス、J<math>\alpha</math>18 欠損マウス(インバリアント NKT 細胞の欠損)、NLRP3 欠損マウスを用い、慢性過剰エタノール消費モデルは、5%エタノールを含んだ液体 Lieber-DeCarli 飼料で10日間飼育し、それに続いて20%エタノール(5 g/kg)を強制経口投与して作成した。KCでのIL-1<math>\beta</math>発現の抑制は、RNA 干渉法で行った。NKT 細胞(CD3<sup>+</sup>NK1.1<sup>+</sup>)の数は、フローサイトメトリーで測定した。</p> <p><b>結果:</b> エタノールによる脂肪肝では、インバリアント NKT (iNKT) [T 細胞受容体の<math>\alpha</math>鎖に可変性のないインバリアント鎖を発現する NKT 細胞]細胞数と活性化での著しい増加がみられた。iNKT 細胞が発現していないJ<math>\alpha</math>18 欠損マウスでは、アルコールによる脂肪肝の程度は低下し、肝臓の炎症と好中球の浸潤も減少した。IL-1 受容体拮抗物(IL-1Ra)によるIL-1<math>\beta</math>情報伝達の阻害やクロドロン酸リポソームによるKCの枯渇、RNA 干渉によるKC細胞のIL-1<math>\beta</math>の発現抑制で、エタノールによる肝臓 iNKT 細胞の蓄積と活性化が阻害され、アルコール性脂肪肝の回復が生じた。このことは、KCとIL-1<math>\beta</math>が肝臓でのiNKT細胞の蓄積に必要であることを示している。また、肝細胞でのIL-1<math>\beta</math>の過剰発現は、KC 枯渇による効果を打ち消した。エタノール投与マウスでみられた成熟 IL-1<math>\beta</math>の遺伝子およびタンパク質発現の増加は、NLRP3 インフラマソームの発現増加と関連していた。一方、NLRP3 欠損マウスでは、アルコール性脂肪肝の程度が低下した。</p> <p><b>結論:</b> アルコール曝露後、NLRP3 の活性化で増加した KC 由来 IL-1<math>\beta</math>は、肝臓 iNKT 細胞を動員ならびに活性化し、それに続いて肝臓の炎症と好中球の浸潤を促進し、ALD を引き起こす。また、本研究結果が示した、肝臓 iNKT 細胞の蓄積・活性化と ALD との関係は、iNKT 細胞が ALD の新たな治療標的となることを示している。</p>		