

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	17-210	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
An endoplasmic reticulum protein, Nogo-B, facilitates alcoholic liver disease through regulation of kupffer cell polarization. 小胞体タンパク質 Nogo-B はクッパー細胞の分極を介してアルコール性肝疾患を促進する		
<b>執筆者</b>		
Park JK, Shao M, Kim MY, Baik SK, Cho MY, Utsumi T, Satoh A, Ouyang X, Chung C, Iwakiri Y.		
<b>掲載誌</b>		
Hepatology. 2017; 65(5):1720-1734. doi: 10.1002/hep.29051.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール性肝疾患、マクロファージ、クッパー細胞、分極、Nogo-B		28090670
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 肝常在マクロファージであるクッパー細胞は、アルコール性肝疾患 (ALD) で炎症応答を仲介し、さらに、脂肪症の発生に関与している。マクロファージには、2 つの機能的状態があり、炎症促進性の M1 型と抗炎症性の M2 型があるが、M1/M2 分極を制御している機序は不明である。Nogo-B は、小胞体 (ER) タンパク質の 1 つで、ER の構造と機能を調節している。Nogo-B を欠損した単核球/マクロファージでは、細胞移動や炎症性サイトカイン産生の障害がみられるが、しかし、クッパー細胞での Nogo-B の役割は不明である。ER ストレスは M2 マクロファージの分極を誘導することが知られており、本研究は Nogo-B の M1/M2 分極調節と ALD 発症への関与について検討した。</p> <p><b>方法:</b> ALD 患者からの肝試料で、M1、M2 型と Nogo-B 発現の関連性について解析した。マウスを用いた実験では、Nogo-B 欠損 (Nobo-B KO) マウスと対照マウスを使用し、エタノールを Lieber-DeCarli 液体飼料で 6 週間投与した。肝細胞は、免疫組織化学および免疫蛍光染色で解析した。<i>In vitro</i> の実験は、Raw264.7 細胞を使用した。mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> ALD 患者の疾患重症度と Nogo-B 陽性クッパー細胞レベルとの間に相関関係が認められた。さらに、ALD 患者で、Nogo-B クッパー細胞の増加と M1 活性化(マーカー:iNOS)には正の相関が、一方、M2 型(マーカー:CD163)とは負の相関が得られた。慢性エタノール投与された対照マウスでは肝障害の発生が増加し、肝トリグリセリド蓄積レベルが上昇したが、これらは、Nobo-B KO マウスでは抑制された。マウスから調製したクッパー細胞で、エタノールを投与した対照マウスでは M1 型が増加したが、Nobo-B KO マウスではエタノール投与による変化はみられなかった。クッパー細胞の Nogo-B は、M1 分極を促進し、一方、Nogo-B の欠損はクッパー細胞での ER ストレスと M2 分極を増加する。Raw264.7 細胞を使用して、Nogo-B を RNA 干渉で減少した <i>in vitro</i> の実験でも同様の結果が得られた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、Nogo-B はクッパー細胞の M1 分極を促進し、M2 分極を阻害することで ALD の重症度を悪化させることを示している。ALD 患者でみられた Nogo-B レベルと疾患重症度との相関は、このことを支持している。クッパー細胞 Nogo-B を標的とした欠損処置は ALD の有効な治療戦略となると考えられる。</p>		