

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-265	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Interplay between liver type 1 innate lymphoid cells and NK cells drives the development of alcoholic steatohepatitis. 肝 1 型自然リンパ球とNK 細胞の相互作用がアルコール性脂肪性肝炎の進展を促進する		
執筆者		
Cheng C, Zhang Q, Li Y, Jiang J, Xie L, Shen H, Wu D, Zhang H, Zhang H, Wang X, Wu H, Xu J, Gui L, Li B, Ju C, Peng H, Yin S, Xu L.		
掲載誌		
Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2023;15(1):261-274. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.09.010.		
キーワード		PMID:
アルコール性脂肪性肝炎、ILC1、NK 細胞、IFN- γ 、IL17A		36174925
要旨		
<p>目的: 自然リンパ球 (ILC) は、防御組織に存在して抗原受容体を持たない多様な自然リンパ球グループの一つであり、適応免疫細胞とは異なる。肝臓はグループ 1 ILC を包含し、1 型 ILC (ILC 1) と NK 細胞で構成されている。ILC1 は NK 細胞とは多くの点で異なり、NK 細胞は体循環しており、一方、ILC1 は組織常在性である。また、ILC1 は肝 T 細胞仲介性抗ウイルス応答を抑制するが、NK 細胞はこれを促進する。しかし、NK 細胞と肝 ILC1 の比での不均衡と肝疾患の進行との関連は良く分かっていない。さらに、アルコール (Alc) 性肝疾患の進展で ILC1 と NK 細胞の相互作用がどのように影響しているか分かっていない。これらのことから、本研究は、アルコール性脂肪性肝炎 (ASH) の病理における ILC1 と NK 細胞のクロストークについて検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを使用した。マウスへの Alc 投与は Gao-Binge 投与方法 [NIAAA モデル] で行った。肝障害、脂肪症、炎症の評価は、ALT、AST、肝トリグリセリド、H&E 染色、オイルレッド O 染色、炎症性サイトカイン/好中球を測定して行った。ILC1 と NK 細胞の解析は、フローサイトメトリー法で行った。アポトーシスはアネキシン V と 7-ADD を使用して測定した。マウスのグループ 1 の ILC の枯渇は抗 AsGM1 抗体の投与で、また、NK 細胞の増大処置は polyI:C (5 mg/kg) 投与で行った。IL17A の中和は、抗 IL-17A 抗体の投与で行った。NK 細胞の養子細胞移植 (adoptive transfer) は、マウスから調製した NK 細胞を、移植マウスへ腹腔内投与して行った。mRNA は RT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果: 慢性 Alc 消費で、ILC1 では認められなかったが、NK 細胞のアポトーシスが進行して、グループ 1 ILC で ILC1 の優勢が生じた。慢性 Alc 負荷後、IL17A が増加し、増加した IL17A は主として肝 ILC1 から由来していた。ILC1 の枯渇、あるいは IL17A の中和で Alc 負荷マウス肝臓での脂肪症や炎症、障害が抑制された。対照的に、マウスへの NK 細胞の移入、あるいは NK 細胞の増大処置による ILC1/NK 細胞-比の改善で、Alc による脂肪性肝炎に対する防御が認められた。さらに、NK 細胞由来 IFN-γ は、ASH での肝 ILC1 による IL17A 産生の抑制を介して防御機能を示した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、IL17A の産生を通じて ASH を悪化させる肝 ILC1 の役割を示している。NK 細胞由来 IFN-γ は IL17A 産生を抑制することで ASH を阻止する。本研究は、初めて、Alc 性肝疾患で IFN-γ/IL17A 系を介した NK 細胞と ILC1 の相互作用のあることを示し、この相互作用が ASH の進展を促進することを示した。これらは、肝 ILC1、NK 細胞、IL17A を標的とした Alc 関連肝疾患の治療の前臨床知見を提示するものである。</p>		