

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-201	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Mesenchymal stem/stromal cells armored by FGF21 ameliorate alcohol-induced liver injury through modulating polarization of macrophages. FGF21 で強化された間葉系幹細胞はマクロファージの分極を調節してアルコールによる肝障害を改善する		
執筆者		
Huai Q, Zhu C, Zhang X, Dai H, Li X, Wang H.		
掲載誌		
Hepatol Commun. 2024; 8(4):e0410. doi: 10.1097/HC9.0000000000000410.		
キーワード		PMID:
アルコール関連肝疾患 ALD、FGF21、間葉系幹細胞、マクロファージ		38551384
要旨		
<p>目的: アルコール関連肝疾患(ALD)は健康管理の重要な対象であるが、その治療選択肢は限られている。間葉系幹細胞(MSC)は免疫調節で役割を果たしており、適切な免疫微小環境を誘導し、組織修復を活性化する成長因子を遊離させる。特に、MSCは障害性免疫応答を調節し、肝障害の主要要因であるサイトカインストームの発生を低下させる。MSCはALD治療の新たな治療的アプローチとして提唱されており、MSCの遺伝子操作など、その有効性を上げる試みが行われている。ストレス応答ホルモンであるFGF21はエネルギーバランス、糖代謝や脂質代謝を調節し、また、障害部位へのMSCの誘導亢進を生じる。この観点から、本研究はFGF21を過剰発現させたMSC(FGF21-MSC)は、ALDの治療でMSCの治療効果を向上させるかどうか検討した。</p> <p>方法: C57BL/6Jマウスを使用し、エタノール負荷(AF)はLieber-DeCarli液体飼料法とGao-binge法で投与した。MSCはヒト臍帯から調製した。マウスの大腿骨と脛骨から骨髓細胞を採取して骨髓由来マクロファージ(BMDM)を分離して培養した。BMDMの分極はフローサイトメトリー法で解析した。肝臓組織は免疫(蛍光)組織化学法で、アポトーシスはTUNELアッセイで評価した。サイトカインはELISA法で、mRNAはRT-qPCR法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。ヒト臍帯由来MSCのFGF21過剰発現のため、レンチウイルスベクターを使用してFGF21を形質導入した。遺伝子変化と生化学的機能との関連はGO機能解析とKEGG経路解析で評価した。</p> <p>結果: マウスで、MSC単独と比べてFGF21-MSCの投与は、AFマウスでの脂肪症、炎症浸潤、酸化ストレス、肝細胞アポトーシスの低下と、肝再生の促進を伴った肝障害の軽減を示し、ALDの治療効果が増強された。AFマウスへの投与および<i>in vitro</i>共培養で、FGF21-MSCはBMDMのM2分極関連遺伝子(<i>Arg1</i>, <i>Ym1</i>, <i>CD206</i>)レベルを増加し、M1分極関連遺伝子(<i>TNF-α</i>, <i>IL-1β</i>, <i>Nos2</i>)レベルを減少した。このことは、FGF21-MSCはアルコールの存在下でM2表現型(抗炎症性)のBMDMの活性化を促進することを示している。FGF21-MSCで変化した遺伝子の経路解析でBMDMの酸化的リン酸化過程への代謝的関与が示唆された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、FGF21-MSCは本来のMSCより、BMDMに関するMSCの免疫調節機能の促進を介して、肝脂肪症の低下、炎症性サイトカイン発現の減少、肝炎症性細胞の浸潤の減弱、炎症促進性因子産生の抑制、肝細胞アポトーシスと酸化ストレスの低下、肝再生の促進に対する効果的な能力によって肝障害を軽減することを示唆している。本研究は、FGF21で修飾されたMSCはALDでのその治療効果を増強することを示し、ALD治療のためのMSCを基礎にした効果的な細胞治療の探索の一助となる。</p>		