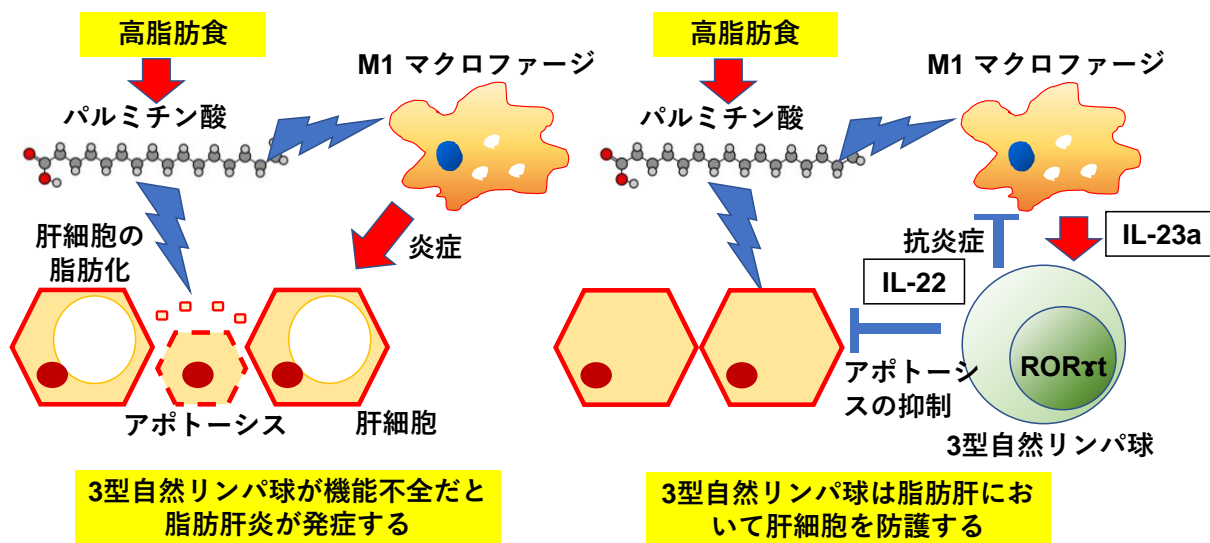


3型自然リンパ球は高脂肪食の脂肪毒性から肝臓を守る

～脂肪肝モデルマウスにおける3型自然リンパ球の役割解明についての論文掲載について～



京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 学内講師 濱口真英、病院助教 岡村拓郎、教授 福井道明らの研究グループは、脂肪肝モデルマウスにおける3型自然リンパ球の役割を解明し、本件に関する論文「Group 3 Innate Lymphoid Cells Protect Steatohepatitis From High-Fat Diet Induced Toxicity」が、科学雑誌『Frontiers in Immunology』に2021年3月15日付けで掲載されました。

本研究は、高脂肪食による非アルコール性脂肪肝疾患モデルマウスを用いた動物実験で明らかにしたものです。この実験では、高脂肪食により脂肪化した肝臓では3型自然リンパ球が増加していることを発見しました。3型自然リンパ球では核内転写因子 ROR γ t (Retinoic acid-related orphan receptor gamma t) が機能発現において重要な働きをしています。

今回の研究では、ROR γ t が欠損した ROR γ t-GFP ノックインマウスでは3型自然リンパ球の機能が低下し、非アルコール性脂肪肝炎に類似した肝炎が発症することを明らかにしました。さらには質量分析による肝内脂肪酸分析によって、高脂肪食により肝臓でパルミチン酸濃度が上昇することを確認し、培養肝細胞にパルミチン酸を投与すると細胞死をきたすこと、3型自然リンパ球が分泌する IL-22 を投与すると細胞死が抑制されることを確認しました。

これらのことから高脂肪食による脂肪肝では、3型自然リンパ球が増加することで肝細胞が守られ、脂肪肝炎への進展が抑制されていることが明らかになりました。このため、肝臓において3型自然リンパ球を活性化することが非アルコール性脂肪肝炎の新しい治療法となることが期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Frontiers in Immunology 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 United States オンライン閲覧 可 (https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.648754/full) 掲載日 2021年3月15日
論文情報	論文タイトル Group 3 Innate Lymphoid Cells Protect Steatohepatitis From High-Fat Diet Induced Toxicity 和文タイトル：3型自然リンパ球は高脂肪食の脂肪毒性から肝臓を守る 代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学 濱口真英 岡村 拓郎 共同著者 同 西田 健祐 同 芳村 悠太 同 橋本 善隆 同 牛込 恵美 同 中西 尚子 同 間嶋 沙織 同 浅野 麻衣 同 山崎 真裕 アジレント・テクノロジー株式会社 高桑 裕史 同 喜多 正和 同 福井 道明
研究情報	該当なし

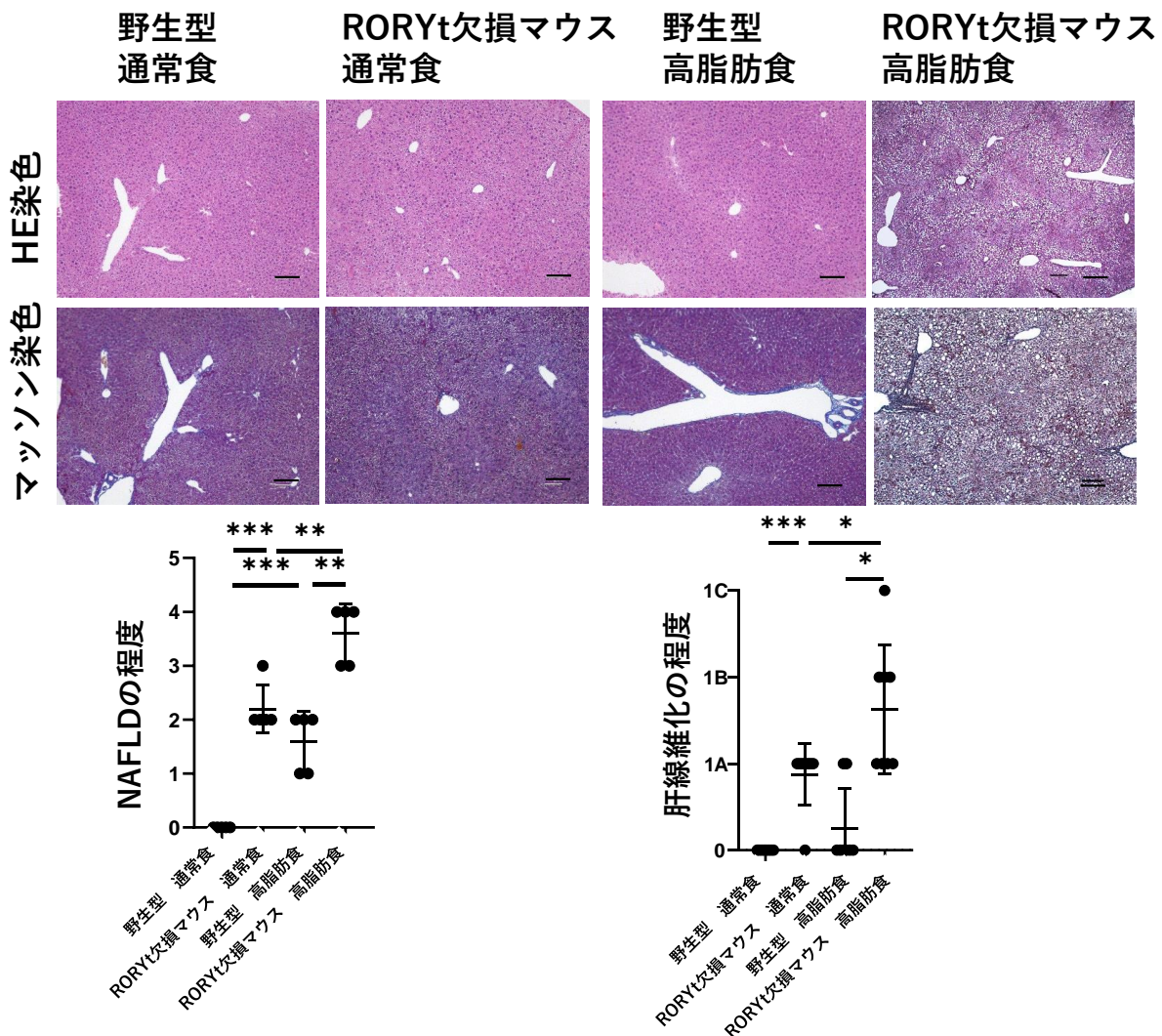
【論文概要】

1 研究分野の背景

非アルコール性脂肪肝疾患 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) は、過食、運動不足による代謝障害と関連し発症し、近年は最も有病率の高い慢性肝障害と考えられます。NAFLD には慢性炎症を伴い肝硬変へと進展する非アルコール性脂肪肝炎 (Nonalcoholic steatohepatitis, NASH) が含まれます。NASH は肝硬変及び肝細胞がんの基礎疾患となるため、その予防・治療が重要ですが、現在確立した治療法がありません。(Hamaguchi M et al. Ann Int Med 2015) NASH の発症には自然免疫が関与しているため、NAFLD における自然免疫を明らかにすることが重要です。

自然リンパ球は代謝障害と関連する自然免疫において重要な働きをしていることが近年明らかになってきています。自然リンパ球は 1 型、2 型、3 型にグループ分けされており、それぞれに特異的な核内転写因子が発現し、それぞれを特徴づける機能と関連しています。3 型自然リンパ球では核内転写因子 ROR γ t が発現しており、IL-23 の刺激を受けて IL-22 を産生させています。

しかし、NAFLD における 3 型自然リンパ球の役割は明らかになっていませんでしたので、動物モデルを用い検討を行いました。



2 研究内容・成果の要点

ROR γ t に GFP を挿入し、ROR γ t の機能が障害されている ROR γ t 欠損マウスおよび野生型マウスを用いて高脂肪食を給仕しました。8 週齢のマウスに高脂肪食を 12 週間給仕するとヒトの NAFLD と近似する脂肪肝が発症することを認めました。脂肪肝が発症したとき、肝臓では 3 型自然リンパ球が増加していました。ROR γ t 欠損マウスでは 3 型自然リンパ球の機能が障害されており、NASH と近似する脂肪肝炎が発症していました(上図)。ROR γ t アンタゴニストである A213 を投与しても同様に 3 型自然リンパ球の機能が障害され、脂肪肝に炎症が発症することを明らかにしました。

高脂肪食を給餌したマウスの体内では飽和脂肪酸であるパルミチン酸が増加していることを明らかにしました。パルミチン酸は肝在住マクロファージ(クッパー細胞)を刺激し、IL-23 を産生、IL-23 は 3 型自然リンパ球を刺激し IL-22 を産生していました。パルミチン酸を高濃度で投与すると肝細胞に障害が起きることが分かりました IL-22 は肝細胞に働きかけ、パルミチン酸による肝細胞の障害に対し防護的に働いていました。

高脂肪食は体内の飽和脂肪酸特にパルミチン酸濃度を上昇し、脂肪肝を発症させます。パルミチン酸は同時に肝在住マクロファージも刺激します。肝在住マクロファージが産生する IL-23 は 3 型自然リンパ球を産生、増殖させ、また 3 型自然リンパ球から IL-22 の産

生を促進させます。こうして産生された IL-22 はパルミチン酸の細胞毒性から肝細胞を守っていることが明らかになりました。

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究では、脂肪分の多い食事を食べると脂肪肝（単純性脂肪肝 NAFL）になり、3型自然リンパ球が増加すること、及び3型自然リンパ球は NAFL が NASH に進展しないように防護的に働いていることを明らかにしました。NAFLD においては、慢性炎症を伴わない NAFL と慢性炎症を伴う NASH に分かれていますが、この3型自然リンパ球のパルミチン酸に対する反応性の違いが慢性炎症を発生するかの違いにつながっているかもしれません。3型自然リンパ球から産生される IL-22 には肝細胞を防護する機能があることから、今後3型自然リンパ球の肝臓を防護する作用を高めたり、代替したりすることで、NASH の新しい治療方開発につながることを期待されます。なかでも IL-22 を活性化させることで、肝細胞を脂肪の毒性から守ることができる可能性が示されました。

用語解説

(※1) 3型自然リンパ球 2010年に茂呂和世教授（大阪大学 生体防御学）が発見した2型自然リンパ球をはじめとする自然リンパ球の一種。抗原を特異的に認識する受容体を有さず、サイトカインを分泌することで自然免疫を制御していると考えられている

(※2) 非アルコール性脂肪肝疾患 Nonalcoholic fatty liver disease。慢性炎症を伴わない非アルコール性脂肪肝と慢性炎症を伴い、肝硬変に進行する可能性がある非アルコール性脂肪肝炎を含む疾患概念。NASHはLudwig J et al.が1980年に非飲酒者にアルコール性肝障害類似の肝組織所見（steatohepatitis）を示す20例を報告したことで確立した疾患概念である。

<p><研究に関すること> 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 学内講師 濱口真英 電話：075-251-5505 E-mail：mhama@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p><広報に関すること> 企画広報課 土屋 電話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
--	---