

令和元年5月28日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10581

研究課題名(和文) 生理活性脂質を介した自然免疫細胞間クロストークによる肝修復制御

研究課題名(英文) Interaction between immune cells regulates liver repair through lipid mediators.

研究代表者

伊藤 義也 (ITO, YOSHIYA)

北里大学・医学部・講師

研究者番号：40203187

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：肝虚血再灌流障害後の肝組織修復制御機構は不明な点が多い。本研究では肝修復を制御するプロスタグランジン(PGE2)の果たす役割を遺伝子改変動物などを用いて解明した。誘導型プロスタグランジンE2合成酵素(mPGES-1)から産生されるPGE2を抑制すると組織修復に関与するマクロファージが増強して肝修復を促進させた。mPGES-1阻害薬は肝修復を増強した。さらに4種類あるプロスタグランジン(PG)E2受容体サブタイプのなかでEP4受容体シグナルは肝修復を遅延させ、EP3受容体シグナルは肝修復を促進させた。また樹状細胞が肝修復期の肝臓にEP3受容体シグナルに依存して集積した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生理活性脂質であるプロスタグランジンが、肝障害後の炎症収束や修復に積極的な役割を果たしていることが明らかになる。修復マクロファージに分化していく過程に生理活性脂質を介した樹状細胞の関与とその制御機構をさらに解明することによって、肝再生治療に応用できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Although liver repair is determinant for the patients underwent liver surgery, the underlying mechanisms of liver repair remain still unclear. In this study, we examined the role of prostaglandin (PG) E2 in liver repair using genetic mice. mPGES-1 deficient mice exhibited enhancement of liver repair after hepatic ischemia reperfusion through recruitment of repair macrophages. Concomitantly, the inhibitor for mPGES-1 facilitated liver repair. Among four PGE receptor subtypes, EP4 signaling was involved in delay in liver repair, and EP3 signaling contributed to promotion of liver repair. In addition, hepatic dendritic cells were accumulated into the liver during repair phase of hepatic ischemia reperfusion injury through EP3 signaling.

研究分野：消化器外科

キーワード：肝 再生 修復 プロスタグランジン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝切除手術、肝移植、外傷、出血性ショック、敗血症、薬剤など様々な要因によって惹起される急性肝障害では、障害された肝からの修復過程が阻害されると、術後肝障害や肝不全などの合併症をきたして、患者の予後は不良となる。これまで、急性肝障害の病態においては、主として障害制御に関する観点からの解析が多く、障害後の肝組織修復に関する制御機構については十分に解明されていない。

2. 研究の目的

これまで申請者らはマクロファージが肝修復に役割を果たしていることを示してきたが、マクロファージの特性とその分化制御については未解明である。本研究ではプロスタグランジン(PG)E 受容体シグナルが修復性マクロファージへの分化と肝修復に重要な役割を果たし、さらに自然免疫細胞が PGE 受容体シグナルを介して修復マクロファージへの分化規定制御に関与している可能性について、遺伝子改変動物などを用いて解明することを目的とした。

3. 研究の方法

急性肝障害後の肝組織修復における PGE₂ の役割を解明するために、PGE 受容体シグナルノックアウトマウスと野生型マウス(WT)を用いて肝虚血再灌流障害モデル(70%肝部分温虚血(45分))を作成し、再灌流後の肝修復について比較検討した。

4. 研究成果

(1) 肝組織修復に関与する PGE 受容体シグナルの特定

既報のマウス肝虚血再灌流モデルを用い、各選択的 EP1-4 受容体拮抗薬を投与したところ、対照群(vehicle 投与)に比較して、肝修復期における再灌流肝障害は EP4 受容体拮抗薬投与マウスで軽減し、EP3 受容体拮抗薬投与マウスで増悪した。そこで、EP3 ノックアウトマウスと EP4 ノックアウトマウスを用いた実験をおこなったところ、同様の結果が得られた。

(2) 肝修復マクロファージ分化機構の解析

肝虚血再灌流障害後の肝組織修復にはマクロファージが障害部位に集積し、修復に関与するマクロファージ(M2 マクロファージ)に分化するが、この過程に PGE 受容体シグナルが関与しているかを検討した。マクロファージの経時的推移とマクロファージの表現形式(M1,M2)について解析した。WT マウスに比較して EP3 ノックアウトマウスと EP4 ノックアウトマウスともに肝集積するマクロファージは増加した。その表現形式を調べると、EP3 ノックアウトマウスでは M1 マクロファージが M2 マクロファージよりも多く、反対に EP4 ノックアウトマウスでは M1 マクロファージが M2 マクロファージよりも少なかった。培養骨髄マクロファージを用いて検討をすると、EP3 受容体シグナルはマクロファージを M2 マクロファージに、EP4 受容体シグナルはマクロファージを M1 マクロファージに分化させる傾向にあった。

(3) 肝樹状細胞の関与

肝組織修復には自然免疫細胞であるマクロファージの他に樹状細胞の関与があるかどうかを調べる。樹状細胞の発現、集積を解析すると、障害肝に集積する樹状細胞数は EP3 ノックアウトマウスで野生型マウスに比較して減少した。また、樹状細胞(CD11c)は EP3 受容体発現細胞と一致した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

Nishizawa N, Ito Y, Eshima K, Ohkubo H, Kojo K, Inoue T, Raouf J, Jakobsson P, Uematsu S, Akira S, Narumiya S, Watanabe M, Majima M. Inhibition of microsomal prostaglandin E synthase-1 facilitates liver repair after hepatic injury in mice. *J Hepatol*. 査読有 2018 Feb 16. pii: S0168-8278(18)30126-0. doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.009.

Inoue T, Ito Y, Nishizawa N, Eshima K, Kojo K, Otaka F, Betto T, Yamane S, Tsujikawa T, Koizumi W, Majima M. RAMP1 in Kupffer cells is a critical regulator in immune-mediated hepatitis. *PLoS One*. 査読有 2018 Nov 21;13(11):e0200432. doi: 10.1371/journal.pone.0200432. eCollection 2018. PubMed PMID: 30462657.

Nakamoto S, Kumamoto Y, Igarashi K, Fujiyama Y, Nishizawa N, Ei S, Tajima H, Kaizu T, Watanabe M, Yamashita K. Methylated promoter DNA of CDO1 gene and preoperative serum CA19-9 are prognostic biomarkers in primary extrahepatic cholangiocarcinoma. PLoS One. 査読有 2018 Oct 16;13(10):e0205864. doi:10.1371/journal.pone.0205864. eCollection 2018. PubMed PMID: 30325974; PubMed Central PMCID: PMC6191141.

Shimizu Y, Amano H, Ito Y, Betto T, Yamane S, Inoue T, Nishizawa N, Matsui Y, Kamata M, Nakamura M, Kitasato H, Koizumi W, Majima M. Angiotensin II subtype 1a receptor signaling in resident hepatic macrophages induces liver metastasis formation. Cancer Sci. 査読有 2017 Sep;108(9):1757-1768. doi: 10.1111/cas.13306. Epub 2017 Jul 27.

Kawashima-Takeda N, Ito Y, Nishizawa N, Kawashima R, Tanaka K, Tsujikawa K, Watanabe M, Majima M. RAMP1 suppresses mucosal injury from dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. J Gastroenterol Hepatol. 査読有 2017 Apr;32(4):809-818. doi: 10.1111/jgh.13505.

〔学会発表〕(計6件)

S Nakamoto, Y Ito, N Nishizawa, H Ohkubo, M Watanabe, M Majima. Prostaglandin E receptor subtype EP3 promotes liver repair after acute liver injury 第44回日本微小循環学会総会 2019年2月8日～2月9日 埼玉

中本 修司、伊藤 義也、西澤 伸恭、渡邊 昌彦、馬嶋 正隆 プロスタグランジン E2 (PGE2) -EP3 受容体シグナルによる肝組織修復促進作用 第33回日本 Shock 学会総会 2018年6月29-30日 東京

Yoshiya Ito, Nobuyuki Nishizawa, Koji Eshima, Hirotohi Ohkubo, Tomoyoshi Inoue, Hideki Amano, Masataka Majima. Role of endogenous PGE2 in liver repair after hepatic ischemia/reperfusion 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2018, July 1-6, Kyoto

西澤 伸恭、伊藤 義也、中本 修司、五十嵐一晴、藤山芳樹、永 滋教、海津 貴史、隈元 雄介、渡邊 昌彦 mPGES-1 はマクロファージにおける EP4 シグナルを介して肝虚血再灌流障害後の肝修復を遅延させる 第73回日本消化器外科学会総会 2018年7月11-13日 鹿児島

伊藤義也 Lipid mediators promote liver repair and regeneration following acute liver injury 第42回日本微小循環学会総会 2017年3月25-26日 富山

伊藤義也、西澤伸恭、大久保博世、古城憲、井上智仁、中本修司、大高史聖、都留世里、天野英樹、馬嶋正隆 肝虚血再灌流障害後の肝修復過程におけるプロスタグランジン E2 の役割 第31回肝臓洞壁細胞研究会学術集会 2017年11月24-25日 津(三重)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：隈元 雄介

ローマ字氏名：クマモト ユウスケ KUMAMOTO, YUSUKE

所属研究機関名：北里大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁): 20596431

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。