

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15113

研究課題名（和文）新規炎症細胞を起点とする肝臓の炎症誘導機序の解明とNASH治療への応用

研究課題名（英文）Pathological mechanism of nonalcoholic steatohepatitis initiated by novel inflammatory cells

研究代表者

工藤 藤美（Kudo, Fujimi）

千葉大学・大学院医学研究院・特任助教

研究者番号：30726419

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：我々は脂肪組織において脂肪前駆細胞由来とされる新規の炎症惹起細胞が、脂肪組織炎症のトリガーを引くことを見出した。興味深いことに肝臓においても似た特徴を持つ細胞が存在することから、この新規炎症細胞を起点とした非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の病態形成機序の解明を目的とした。炎症誘導初期の肝臓における新規炎症細胞のトランスクリプトームをRNA-seqで解析することで、免疫細胞との相互作用に関わるサイトカイン候補を絞り込むことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）は世界で成人の25%が罹患し、一部は肝線維化を伴うNASHとなり、さらにその一部が肝硬変、肝癌へと進行する。NASHは主に脂肪肝と肝臓における炎症を特徴とする病態であるが、その発症機序や心血管疾患や悪性腫瘍等、肝疾患以外による死亡リスクに関する理解は不十分で、治療標的の同定も進んでいない。肝臓において新たに同定された炎症を惹起する細胞が新たな治療標的としての候補として期待される。

研究成果の概要（英文）：We found that novel pro-inflammatory cells derived from adipose progenitor cells in adipose tissue trigger adipose tissue inflammation. Interestingly, there are cells with similar characteristics in the liver, so we aimed to elucidate the pathogenic mechanism of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) originating from these novel inflammatory cells. By analyzing the transcriptome of novel inflammatory cells in the liver by RNA-seq, we were able to find the cytokine candidates involved in the interaction with immune cells.

研究分野：実験病理学

キーワード：炎症 サイトカイン 肝臓 線維化 炎症細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪肝疾患 (Nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) は、近年の肥満や2型糖尿病など生活習慣病患者の増加に伴って世界的に増加しており、国内での罹患者は1000万人以上と推定されている。NAFLDは病態が進行しない単純性脂肪肝 (Nonalcoholic fatty liver; NAFL) と、炎症や線維化を伴い一部が肝硬変や肝がんへと進行する非アルコール性脂肪肝炎 (Nonalcoholic steatohepatitis; NASH) に分類され、NASHは予後不良で、心血管疾患や悪性腫瘍、肝関連疾患による死亡率が増加する。しかし、NAFLからNASHへの病態進行機序の理解は進んでいない。

我々は最近、肥満による内臓脂肪組織炎症を誘導する新たな炎症惹起細胞を同定した。新規炎症惹起細胞は脂肪前駆細胞に由来し、高脂肪食によって急速に増加する。この新規炎症惹起細胞はCCL2などのケモカインを分泌して炎症性単球を脂肪組織へリクルートし、炎症カスケードのトリガーを引く。興味深いことに、肝臓にも我々が見出した新規炎症惹起細胞に類似した細胞が存在することを見出した。肝臓に存在する新規炎症惹起細胞はCCl4誘導肝炎で増加し、CCL2やTNF- α 、IL-6等の炎症性サイトカインを発現することから、脂肪における新規炎症惹起細胞と同様に炎症に寄与する可能性が高い。そこで、本研究では、新規炎症惹起細胞がNAFLDの発症進展に重要な肝臓炎症においても炎症と線維化に寄与するという仮説を検証する。さらに肝臓における新規炎症惹起細胞がどのように活性化され、また、免疫細胞、線維芽細胞や肝細胞との相互作用の中でどのように肝臓炎症と線維化を誘導・進展させるかを解析する。これらの研究によりNASHへの予防・治療に応用し得る分子基盤を明らかにする。

2. 研究の目的

本研究は新たな炎症細胞である肝臓における新規炎症惹起細胞のNAFLD/NASHの初期段階の肝炎症状態における機能を明らかにし、肝臓における新規炎症惹起細胞をターゲットとした新たなNASHの予防・治療法の基盤確立を目的とする。肝臓における新規炎症惹起細胞のトランスクリプトーム解析から、炎症を誘導・進展させる機能を持つ可能性が高い。本研究により、肝臓炎症と線維化について、新しい機序が解明できるだけでなく、新たな治療標的やバイオマーカーの同定につながる。また、新規炎症惹起細胞は、脂肪や肝臓以外にも存在し、炎症に寄与している可能性がある。本研究の成果は、広く生活習慣病の背景にある慢性炎症の理解を進めることが期待できる。

3. 研究の方法

本研究は高脂肪食負荷マウスを用いて、肝臓における新規炎症惹起細胞を起因とした炎症によるNASH病態形成機序を解明する。NASHを誘導したマウスの肝臓における新規炎症惹起細胞数や遺伝子発現の変化に着目し、炎症誘導に関わる分子機構を解析する。

4. 研究成果

炎症誘導初期の肝臓における新規炎症惹起細胞の機能を解明するため、短期間の高脂肪食負荷またはCCl4投与により肝臓での炎症を誘導し、炎症関連遺伝子発現、新規炎症惹起細胞ならびに免疫細胞のトランスクリプトームをRNA-seqで解析し、免疫細胞との相互作用に関わるサイトカインを同定した。また、RNA-seqの結果より肝臓新規炎症惹起細胞のマーカー遺伝子を同定した。肝臓での炎症初期段階として、高脂肪食を1週間~3ヶ月間与えたマウスにおける肝臓における新規炎症惹起細胞の他、マクロファージや単球等の免疫細胞の動態を解析したところ、

肝臓における新規炎症惹起細胞の数に顕著な増加は認められなかった。これらの結果から、炎症初期の肝臓における新規炎症惹起細胞から産生されるサイトカインの候補を絞ることができ、肝臓での炎症誘導における新規炎症惹起細胞と他の免疫細胞との相互作用が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----