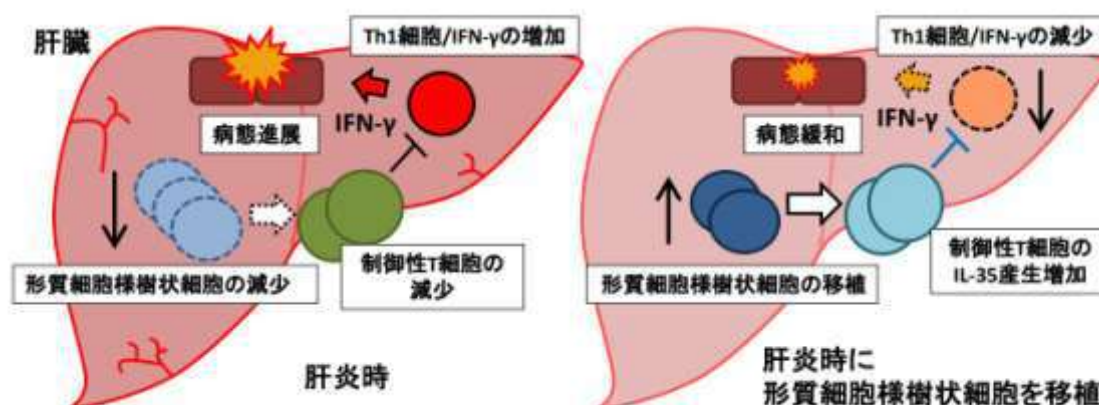


急性肝不全を制御する新たな免疫細胞を発見
—急性肝不全に対する新たな治療法の開発に期待—

慶應義塾大学は、肝移植以外に有効な治療法が少なく、致死率の高い肝疾患である急性肝不全患者の肝臓、および血液中において、免疫細胞の一種である形質細胞様樹状細胞が顕著に減少していることを発見しました。

さらに、形質細胞様樹状細胞を欠損させたマウスに急性肝炎を発症させると病態が悪化すること、また急性肝炎を発症させたマウスに形質細胞様樹状細胞を移植すると病態が改善することから、急性肝炎に対して形質細胞様樹状細胞が保護的に機能することを明らかにしました。その他、形質細胞様樹状細胞が、制御性 T 細胞により産生される免疫抑制性サイトカイン IL-35 を増加させることで、TH1 細胞およびその産生する肝炎悪化因子 IFN- γ を抑制していることも明らかにしました (図 1)。



【図 1】 成果概要

本成果は、形質細胞様樹状細胞が急激に進行する肝炎から肝臓を保護する可能性とその制御性 T 細胞および IL-35 を介した保護機能の詳細を示したもので、形質細胞様樹状細胞を利用した急性肝炎・急性肝不全に対する新たな治療法や診断薬の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2019 年 7 月 2 日 (米国東部時間) に国際学術雑誌『Journal of Clinical Investigation』のオンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景

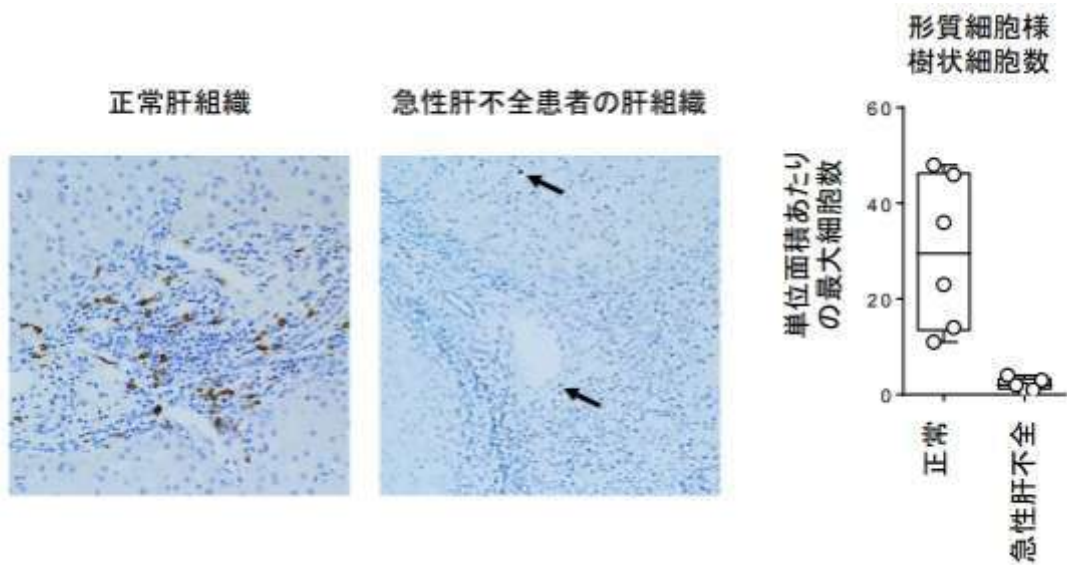
急性肝不全（劇症肝炎）は、肝臓で激しい炎症が起こり、急激に肝細胞が破壊される肝疾患です。肝臓の機能異常が進行し、全身の臓器に影響することで多臓器不全となる致死性の高い疾患ですが、本疾患に対しては肝移植以外に有効な治療法が少なく、その肝移植もドナー（提供者）の確保が難しいという課題を抱えています。

ウイルス性肝炎、薬剤性肝炎、自己免疫性肝炎といったさまざまな背景の急性肝炎から重症化し急性肝不全となりますが、詳細なメカニズムは明らかになっていませんでした。急性肝不全の原因のひとつである自己免疫性肝炎は、国の指定難病にも認定されており、免疫系の異常が病態に関与することが示唆されています。しかし、本疾患においてどの免疫細胞が病態に関与するのか、多くの不明点があります。そこで今回、急性肝不全の背景となる急性肝炎患者について、血液中の免疫細胞の種類を解析し、病態に関与する免疫細胞の同定を試みました。

2. 研究の成果

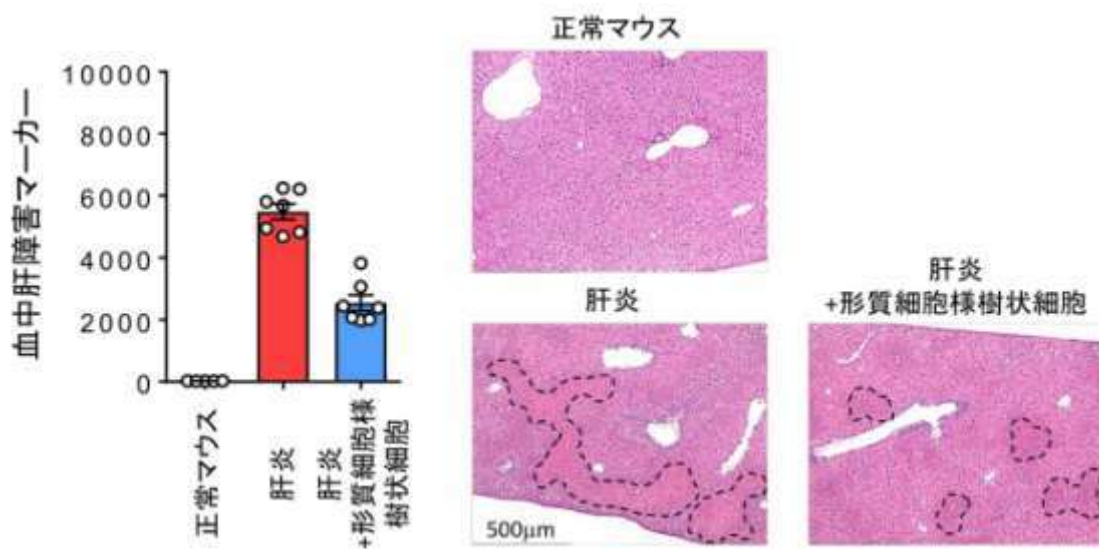
研究グループは、フローサイトメトリーにより、各急性肝炎患者の血液中の免疫細胞の種類を解析しました。解析の結果、急性期の自己免疫性肝炎患者において、健常者と比較して、樹状細胞の一種である「形質細胞様樹状細胞」が顕著に減少していることを発見しました。

さらに自己免疫性肝炎が原因で急性肝不全となった患者の肝臓組織標本を用いて、形質細胞様樹状細胞の肝臓組織中における変動を解析しました。その結果、急性肝不全患者の肝臓組織においても、形質細胞様樹状細胞の割合が、健常者の肝臓組織標本と比較して、顕著に減少していました。これらのことから、形質細胞様樹状細胞が自己免疫性肝炎および自己免疫性肝炎に起因する急性肝不全の病態に関与していることが示唆されました（図 2）。



【図 2】 自己免疫性肝炎に起因する急性肝不全患者の肝臓組織における形質細胞様樹状細胞の数
正常肝組織 急性肝不全患者の肝組織

さらに、自己免疫性肝炎モデルマウスを用いて、形質細胞様樹状細胞の本疾患における役割の解明を試みました。遺伝子改変技術により形質細胞様樹状細胞を欠失させたマウスに ConA 肝炎（注 5）を誘導し、病態への影響を検討したところ、健常マウスに肝炎を誘導した場合と比較して、顕著な病態の悪化が認められました。加えて、骨髄細胞から大量培養して調製した形質細胞様樹状細胞を ConA 肝炎誘発マウスに移植すると、病態が顕著に改善しました（図 3）。



【図 3】 形質細胞様樹状細胞の肝炎への作用

これらのことから、モデルマウスにおいて、形質細胞様樹状細胞が保護的な役割を果たしていることが示されました。すなわち、形質細胞様樹状細胞を移植する、もしくは増殖を誘導するといった方法が、自己免疫性肝炎および自己免疫性肝炎に起因する急性肝不全の新たな治療法となる可能性が示唆されました。

(日文新聞发布全文

<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2019/7/3/190703-1.pdf>)

文：JST 客观日本编辑部翻译整理