

2019年7月3日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

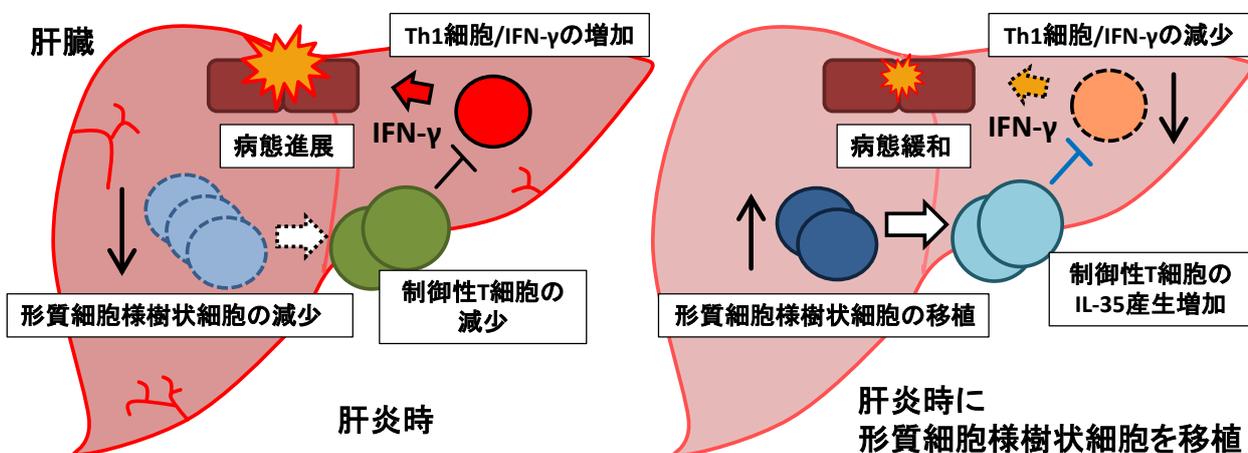
急性肝不全を制御する新たな免疫細胞を発見 —急性肝不全に対する新たな治療法の開発に期待—

慶應義塾大学医学部内科学（消化器）教室の金井隆典教授、中本伸宏准教授、幸田裕造共同研究員の研究グループは、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（注1）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（注2）を増加させることで、TH1細胞（注3）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）。

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。



【図1】 成果概要

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。

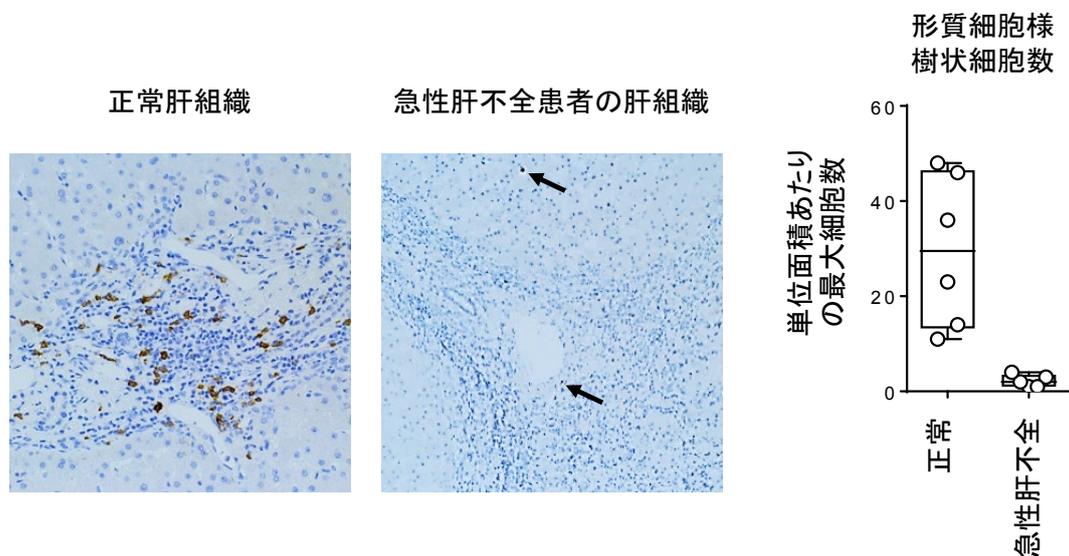
ウイルス性肝炎、薬剤性肝炎、自己免疫性肝炎といったさまざまな背景の急性肝炎から重症化し急性肝不全となりますが、詳細なメカニズムは明らかになっていませんでした。

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（注4）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）。

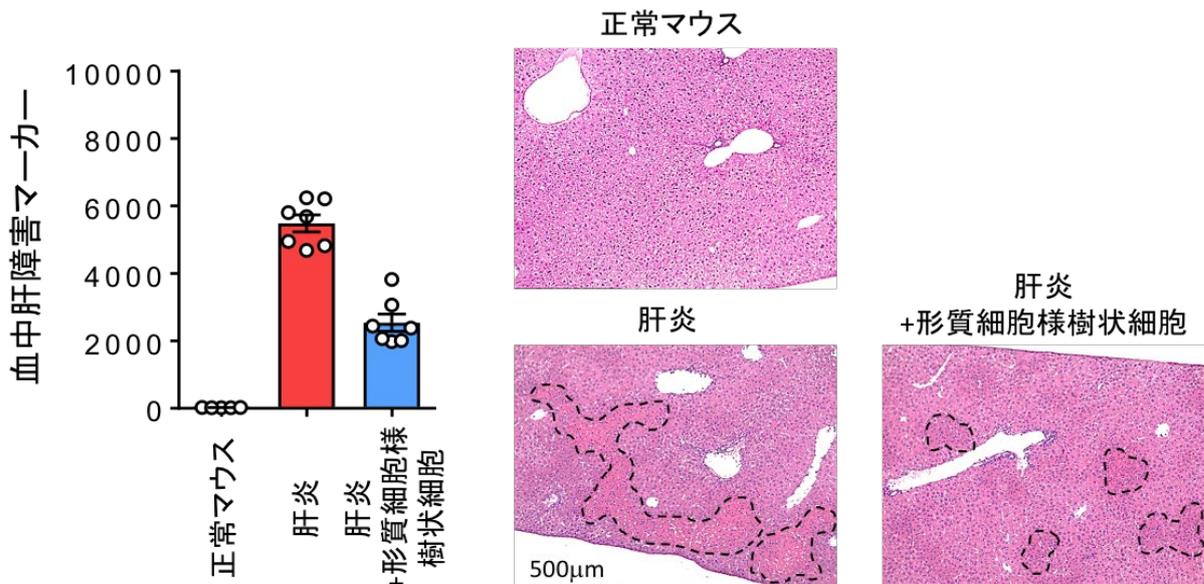


【図2】 自己免疫性肝炎に起因する急性肝不全患者の肝臓組織における形質細胞様樹状細胞の数

免疫組織化学染色法を用いて、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を染色した。正常肝臓組織では多く見られるのに対し、急性肝不全患者の肝臓組織には形質細胞様樹状細胞（茶色）がほとんど存在しない。

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）。

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。



【図 3】 形質細胞様樹状細胞の肝炎への作用

骨髄細胞から増殖培養した形質細胞様樹状細胞を移植した肝炎モデルマウスは、移植していないマウスと比較して病態の緩和が認められる。肝炎の症状の度合いを示す血清マーカー（左）H&E 染色した肝臓組織において、黒点線内部の壊死した領域は顕著に減少している（右）

さらに、研究グループは、形質細胞様樹状細胞が急性肝障害を抑制する詳細なメカニズムの検討を加えました。

形質細胞様樹状細胞を移植した ConA 肝炎誘発マウスと移植していない ConA マウスの血清中サイトカイン量を網羅的に解析したところ、形質細胞様樹状細胞を移植したマウスの血清において、免疫抑制性のサイトカインである IL-35 が顕著に増加していることを発見しました。

この IL-35 というサイトカインは、肝炎の悪玉因子として働くインターフェロン (IFN) - γ を抑制する作用があることが知られていますが、今回、形質細胞様樹状細胞を移植したマウスの血清中で、IFN- γ に加え IFN- γ を産生する肝臓中 TH1 細胞も有意に減少していることがわかりました。

また、形質細胞様樹状細胞を移植したマウスに、IL-35 活性を中和する抗体や、IL-35 の主要な産生細胞である制御性 T 細胞を除去する抗体を投与したところ、形質細胞様樹状細胞の肝炎抑制作用は失われました。

これらのことから、形質細胞様樹状細胞が制御性 T 細胞の IL-35 を増加させ、IL-35 が肝臓中 TH1 細胞を減少させることにより、その産物である悪玉因子の IFN- γ も減少し、肝臓の炎症が抑制されることが示されました。

3. 今後の展開

本研究では、形質細胞様樹状細胞に肝臓を保護する機能を有しており、形質細胞様樹状細胞の減少が急性肝不全の発症・病態の増悪化の原因となっている可能性が示唆されました。

現在、肝移植以外に急性肝不全を改善する有効な治療法は報告されていません。本グループでは、今回得られた知見に関しヒト由来の形質細胞様樹状細胞を用いた詳細な検討を予定しており、本成果は、急性肝不全や肝炎に対する細胞療法などの新たな治療法の開発につながることを期待されます。

4. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP16K09374 の支援を受けて行われました。

5. 論文

英文タイトル : Plasmacytoid dendritic cells protect against immune-mediated acute liver injury via IL-35

タイトル和訳 : 形質細胞様樹状細胞は IL-35 を介して免疫介在性の急性肝障害を保護する

著者名 : 幸田裕造、中本伸宏、楮柏松、宇賀村文、三上洋平、寺谷俊昭、
辻川華子、志波俊輔、筋野智久、宮本健太郎、谷木信仁、鈴木貴博、
山口晃弘、森川麗、佐藤克明、坂元亨宇、善本隆之、金井隆典

掲載誌 : Journal of Clinical Investigation

【用語解説】

(注 1) 形質細胞様樹状細胞: 樹状細胞の一種で、ウイルス感染防御に重要な役割を果たすことが知られている。ウイルス成分等の刺激で活性化すると IFN- α/β を産生する。近年、免疫抑制能をもつ細胞であることも明らかとなり、その機能解析が進められている。

(注 2) インターロイキン(IL)-35 : 近年発見された新規の免疫抑制性サイトカイン。IL-12a と Ebi3 のヘテロダイマーにより構成され、主に制御性 T 細胞から産生されることが報告されている。

(注 3) TH1 細胞 : CD4 陽性のヘルパー T 細胞の一種で、主に IFN- γ を産生する。IFN- γ は細菌感染防御や抗腫瘍免疫において重要であることが知られているが、過剰に産生されると炎症性疾患の原因・増悪化因子となる。

(注 4) フローサイトメトリー : 一つの細胞の複数の分子 (主にタンパク質) を同時かつ高速に測定し、複数種類の細胞の分布を解析する装置。細胞表面または内部の分子を蛍光物質で標識した後、細胞一つ一つに一定波長のレーザー光を当てた時に生じる蛍光波長を検出

することにより、その細胞が何の分子を持っているかを分析する。ある部位に存在する細胞集団の増減や機能分子の発現量の増減を解析するために利用されている。

(注 5) ConA 肝炎：免疫系の刺激物質であるコンカナバリン A (ConA) をマウスの尾静脈から投与することで T 細胞などの免疫系を介在とした肝炎を誘発する。急性肝不全や急性肝炎の実験モデルとして汎用される。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部

内科学（消化器）教室

教授 金井 隆典（かない たかのり）

TEL : 03-5363-3790 FAX : 03-3353-6247

E-mail : takagast@z2.keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612

E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。