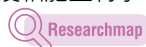




肝臓を病気から守るマクロファージの発見

生命機能研究科 免疫細胞生物学

助教 宮本 佑

<https://researchmap.jp/yumiyamoto>

医学系研究科 免疫細胞生物学

教授 石井 優

<https://researchmap.jp/read0076684>

ライフサイエンス

研究の概要

われわれの研究グループは、生体イメージング技術と組織内位置情報を保持した1細胞遺伝子発現解析技術を独自に構築することで、肝臓の入口近傍に分布する一部のマクロファージが腸から流入してくる異物から肝臓を保護していることを発見しました(図1)。また、このマクロファージが原発性硬化性胆管炎や代謝異常性脂肪肝炎といった難治性疾患の発症・進行を抑制していることを明らかにしました。さらに、特定の長寿関連腸内細菌が産生するイソアロリトコール酸がこのマクロファージの誘導に関与していることを明らかにし、この物質の創薬応用への可能性を見出しました。

研究の背景と結果

肝臓と腸管は門脈と呼ばれる特殊な血管を介して繋がっています。そのため、腸管で取り込まれた栄養素を効率的に肝臓に運べる一方、腸内微生物やその関連物質など“異物”もしばしばこのルートを通じて肝臓に入ってきます。通常の肝臓では侵入してきた異物を迅速に処理し炎症を防ぐことができますが、肝臓内のどの細胞がどこどのように働いて炎症を防いでいるのかについてはよくわかっていませんでした。

そこでわれわれは、肝臓の生体イメージング系を独自に確立し炎症細胞の動態を可視化したところ、門脈近傍では炎症反応が抑制されていることを発見しました。さらに、注目する微小領域から細胞を回収する技術を新たに確立し1細胞ごとに遺伝子発現解析したところ、異物貪食に寄与するスカベンジャー受容体の Marco と抗炎症性サイトカインの IL-10 を高発現する“免疫制御性”マクロファージが腸からの入口となる門脈の近傍に局在していることを明らかにしました。Marco と IL-10 の発現を抑制した機能欠損マウスでは、腸内異物の流入に対して多くの炎症細胞が肝臓に浸潤し重度の肝障害がみられたことから、このマクロファージはこれらの分子を用いて肝臓を守っていることが明らかになりました。加えて、腸内異物の流入と病態の発症が相関する原発性硬化性胆管炎および代謝異常性脂肪肝炎について患者由来検体を解析したところ、“免疫制御性”マクロファージが顕著に減少していることを見出しました。そこで、このマクロファージがこれら病態に及ぼす影響についてマウス病態モデルを用いて検討した結果、免疫制御性マクロファージが機能欠損するマウスでは脂肪肝の進展が早いこと、また原発性硬化性胆管炎様症状が生じやすいことが明らかになりました。

さらにわれわれは、実験用マウスの飼育施設によって免疫制御性マクロファージの数が異なることに気づき、各施設のマウスを詳細に調べた結果、オドリバクター (Odoribacteraceae) という腸内細菌が存在するマウスではこのマクロファージが多いことを突きとめました。Odoribacteraceae は二次胆汁酸のイソアロリトコール酸を産生することが知られています。そこで、イソアロリトコール酸をマウスに経口投与したところ、肝臓内マクロファージにおける Marco と IL-10 の発現が増大しました。この結果から、イソアロリトコール酸には“免疫制御性”マクロファージを誘導する能力があることが示唆されました。

研究の意義と将来展望

本研究により、腸から恒常的に流入してくる腸内微生物やその関連物質から肝臓および全身を守っている肝臓免疫システムが明らかになりました。腸管由来異物は全身に拡散すると、糖尿病、関節リウマチ、喘息、アルツハイマー病など多岐にわたる疾患を誘導しうることが示唆されています。そこで、本研究で同定したイソアロリトコール酸を用いて肝臓マクロファージの異物貪食能と免疫制御能を強化することで、肝疾患だけでなく多くの疾患の予防につながることが期待されます。また、イソアロリトコール酸を任意臓器のマクロファージにデリバリーし上記機能を引き出すことで、さまざまな臓器における炎症性疾患の治療に応用できる可能性が期待されます(図2)。

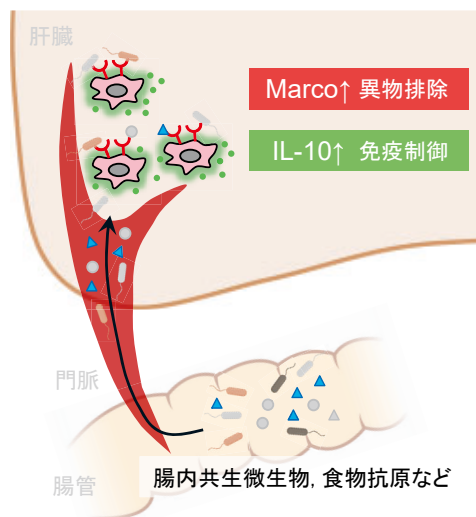


図1 マクロファージによる肝臓恒常性維持メカニズム

マクロファージを標的とした炎症治療薬

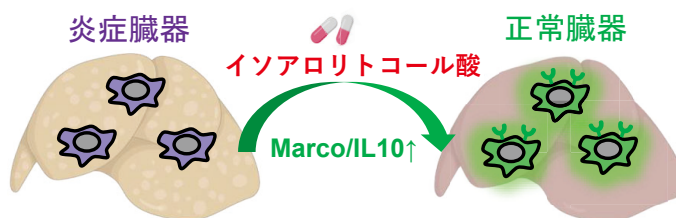


図2 イソアロリトコール酸を用いたマクロファージ標的創薬の概念図

特許 特願2025-72597

論文 Miyamoto, Yu; Kikuta, Junichi; Matsui, Takahiro et al. Periportal macrophages protect against commensal-driven liver inflammation. Nature. 2024. 629(8013). 901-909. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07372-6>参考URL <https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2024year/ishii2024-4-22>

キーワード マクロファージ、脂肪肝炎、胆管炎、創薬標的、イソアロリトコール酸