

第21回 クッパー細胞が肝炎を防ぐ！？（その2）

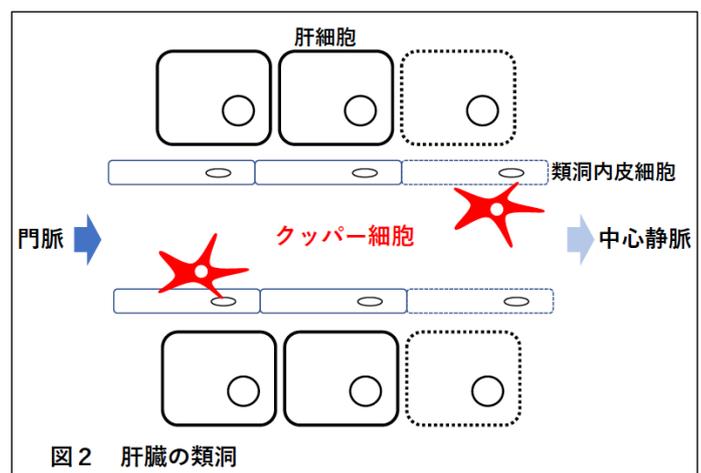
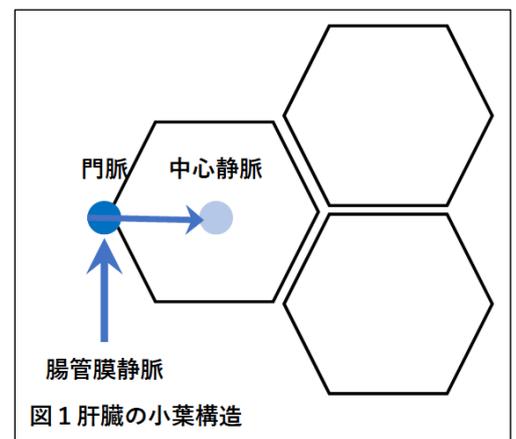


前回述べましたように、最近、クッパー細胞の実体の一端が最新のテクノロジーを使って解き明かされ、それが肝炎発症にも関わるということが明らかになりました。この研究内容をみなさんと共有したいと草稿を書き、医学音痴の夫でも少しは分かるかと期待して意見を聞いたのですが、下手な大阪弁で「コラムに書く内容とちゃうんちゃう！？ 専門的で分からへん!」、挙げ句の果てに、「せっかくこれまでコラムを読んできてくれた読者を裏切る行為や! 暴挙や!」と、酔いに任せて本心を吐露したのです。これを聞いて、それももっともやなど、一度は中止を考えたのですが、やっぱり伝えたいと思い直し、概説と解説という二部構成で届けようと考えたのです。今回は、この研究で何がわかり、それがどう重要であるかを概説したものでした。

（その2）では研究内容をもう少し詳しく解説します。その鍵は「腸管粘膜バリアと腸内細菌と胆汁酸」です。

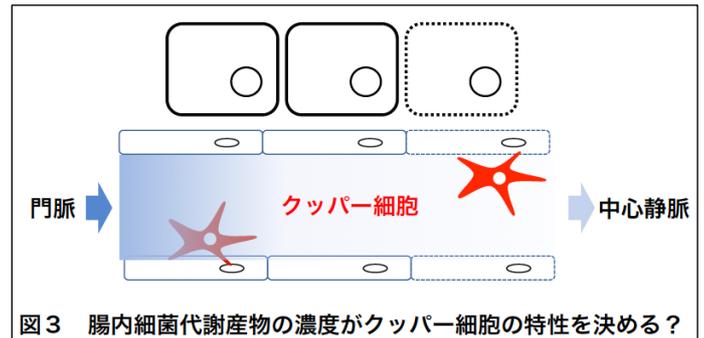
食べ物は消化管で消化されます。腸管で吸収された栄養分などは毛細血管を通過して腸管膜静脈に運ばれます。腸管膜静脈は門脈に続き、食べ物由来の栄養分などはこの門脈を通過して肝臓に流入します。肝臓は栄養分などを代謝する臓器で、その代謝産物は全身の細胞に配られて体の恒常性を保ちます。肝臓は多数の小葉構造からできています。門脈からの血液は肝臓の類洞を一方方向性に流れて、やがて中心静脈に集まり、ついで肝外循環に戻ります（図1）。小葉をズームアップして覗いてみましょう（図2）。

門脈から続く肝類洞は類洞内皮細胞でおおわれています。肝類洞にはクッパー細胞が定住しています。代謝を担う肝細胞は肝臓の全細胞の7割ぐらいを占め、類洞内皮細胞とクッパー細胞



はそれぞれ1割ぐらいを占めます。肝類洞を超えて向こう側には肝細胞が並び、類洞を流れる栄養分などを取り込んで代謝に励みます。繰り返しになりますが、血液の流れは門脈から中心静脈への一方通行です。

腸管にはいろいろな種類の腸内細菌が大量に生活しています。乾燥重量で、腸内細菌の量は糞便の1/3ぐらいを占めると言われています。腸内細菌は、消化管が消化したものを餌として取り込み、それぞれ独自の代謝を行い、お返しに代謝産物を私たちの腸管内に分泌します。腸内細菌の代謝産物も腸間膜静脈から門脈を通過して肝臓に流入します。仮に、その代謝産物を肝類洞内の細胞が消費すると考えると、この代謝産物の濃度は門脈領域では高く、中心静脈では低いだろうと想像できます(図3)。これらのことから、「腸内細菌の代謝産物の濃度の違いが門脈領域と中心静脈領域のクッパー細胞の特性を決定するかもしれない」という仮説が生まれたのかもしれないかもしれません。



まず、著者らは最新のテクノロジーを使って新しい解析方法を開発しました。ざっくりと説明します。すでに汎用されている単一細胞の遺伝子発現やクロマチン接近性とかタンパク産生などのさまざまな情報を、細胞の位置情報、つまり、門脈領域か中心静脈領域かの位置情報を保持したまま解析しました。その結果、門脈領域の免疫細胞には中心静脈領域のそれに比べると、免疫系を負に制御するいろいろな経路が凝集していることが分かりました。これを確かめるために、マウスの肝臓の特定領域に赤外線レーザーを照射して損傷し、それに対する炎症応答を生体イメージングで調べました。中心静脈領域にレーザーを照射すると周囲に炎症が広がるのですが、門脈領域に照射をしてもわずかな炎症応答しか見られませんでした。このことから、門脈領域の免疫応答は確かに負に制御されていることがわかりました。肝臓にはクッパー細胞以外にも色々な免疫細胞がいます。しかし、クッパー細胞を除去するだけでこの炎症応答の領域差が無くなったことから、門脈領域での炎症制御の主役はクッパー細胞だと推定できました。次いで、門脈領域のクッパー細胞の特徴を先ほどの解析方法で網羅的に調べたところ、Marco というスカベンジャー受容体遺伝子を高発現していることがわかりました。さらに、肝臓にいる免疫細胞の中でも Marco を発現する細胞のほとんどが門脈領域のクッパー細胞だということがわかり、Marco が門脈領域クッパー細胞のマーカーとして使えることがわかりました。

次に Marco の機能を調べました。門脈領域のクッパー細胞は免疫抑制性サイトカインであるイン

ターロイキン (IL)-10 の遺伝子を高発現していることが分かりました。実際、Marco 陽性クッパー細胞は IL-10 遺伝子を高発現していますが、Marco 陰性クッパー細胞は IL-10 遺伝子をほとんど発現しないことが分かりました。加えて、IL-10 に対する中和抗体をマウスに投与してからレーザー照射をすると、門脈領域・中心静脈領域間の炎症応答の格差が消失しました。さらに、Marco の機能を調べるために Marco 欠損マウスを用いて調べました。Marco 遺伝子を持つ野生型マウスで見られるレーザー照射による門脈領域での炎症応答の低下は、Marco 遺伝子欠損マウスでは観察されませんでした。これらのことから、門脈領域のクッパー細胞は Marco とその下流の IL-10 を介して炎症を制御することが推測されました。ヒトの肝臓でも、Marco 陽性 IL-10 陽性のマクロファージサブセットの存在が確認されました。

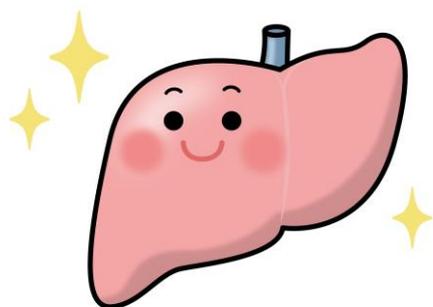
次に、門脈領域の免疫抑制性の Marco 陽性クッパー細胞の誘導に腸内細菌が関わるかを調べました。無菌環境で生まれ育った無菌マウスの肝臓には、Marco 陽性のクッパー細胞はほとんど観察されませんでした。また、特定の病原細菌がない環境下で飼育された SPF マウスでも、抗菌薬を経口投与して腸内細菌を除去すると、Marco 陽性クッパー細胞のほとんどは消失し、門脈領域のレーザー照射による炎症抑制も消滅しました。このことから、腸内細菌が Marco 陽性の抑制性クッパー細胞の誘導に不可欠であることがわかりました。

では、どの腸内細菌が作るどの代謝産物が門脈領域のクッパー細胞の誘導に関与するのでしょうか。異なる SPF 環境で育ったマウス間で、Marco 陽性クッパー細胞の比率に大きな差が認められました。SPF 環境が異なることでマウスの腸内細菌の構成細菌が異なり、その違いが Marco 陽性クッパー細胞の過多に反映するのではないかと考え、両群間の腸内細菌の構成細菌を比較し、Marco 陽性クッパー細胞比率が高い SPF マウスに特有の腸内細菌をスクリーニングしました。その結果、長寿の人に特有な腸内細菌の一つである *Odoribacteraceae* 科の細菌が原因菌の候補として特定されました。これまでの報告で、この細菌は他の腸内細菌と協働して、腸管内の宿主由来の胆汁酸から isoallothocholic acid (isoallo-LCA) を作れることが知られています。そこで、isoallo-LCA が Marco 陽性クッパー細胞を誘導する本体ではと考え、isoallo-LCA を SPF マウスに経口投与しました。その結果、予想通り、isoallo-LCA 投与で、Marco 陽性クッパー細胞の比率が増えるとともに、Marco 陽性クッパー細胞の IL-10 遺伝子発現量も増強することがわかりました。これらのことから、腸内細菌産物が Marco 陽性免疫抑制性クッパー細胞の誘導と活性化に関与する可能性がわかりました。



最後に、Marco 陽性クッパー細胞の減少が肝疾患に関わるかを調べました。腸管バリアが傷害されると、病原性腸内細菌も腸管膜静脈に流入します。慢性的に腸管バリアを破綻させたモデルマウスの肝臓を調べたところ、肝臓に好中球が集簇するものの他の炎症性細胞はほとんど集積しないことが分かりました。ところが、抑制性クッパー細胞がない Marco 遺伝子欠損マウスに同じ処置をすると、肝臓に好中球や自己免疫性疾患に関わる Th17 細胞をはじめとする強力な炎症性白血球が大量に集積することが分かりました。それだけではなく、肝硬変で見られる肝臓の線維化の兆候も見られました。これらの兆候は、ヒトの原発性硬化性胆管炎のそれと類似しています。原発性硬化性胆管炎は原因不明の難病で、進行性の胆管障害による胆汁うっ滞がもとで肝障害を起して肝臓の働きが悪くなり、時には肝硬変に至る病気です。原発性硬化性胆管炎の患者は潰瘍性大腸炎などの腸管粘膜バリアの破綻を伴う炎症性腸炎をよく合併することが知られています。原発性硬化性胆管炎症例の肝臓の組織を調べたところ、対照群の肝臓と遜色のない数のマクロファージが観られましたが、その中の Marco 陽性率を調べると、対照群の 50%以上に比べて原発性硬化性胆管炎患者では 10%以下と減少していました。このことから免疫抑制性クッパー細胞の減少が原発性硬化性胆管炎と関連する可能性が示されました。ところで、肥満や糖尿病などを基に発症する、NAFLD (非アルコール性脂肪性肝疾患) も、腸管粘膜バリアの破綻と関連する可能性が報告されています。そこで、NAFLD の患者の肝臓のマクロファージの Marco 陽性比率を調べたところ、健常人のそれに比べて低く、より重症の NASH 患者ではさらに低いことが分かりました。このように、肝臓の Marco 陽

性マクロファージの減少は原発性硬化性胆管炎や代謝性慢性肝疾患と関連する可能性が明らかになりました。



このように、腸内細菌産物は門脈領域の免疫抑制性クッパー細胞を誘導・活性化して肝臓の恒常性を維持することが分かりました。

この論文の大筋は以上です。最新のクッパー細胞情報をどうしても届けたいという私のわがままにお付き合いくださりありがとうございました。変なことを書いていたらこっそり教えてくださいネ。

つぶやき

(その1) で述べた NASH モデルマウスについて、isoallo-LCA の前投与で NASH が予防されるかについては残念ながら記載がありませんでした。

出典 : Miyamoto Y, et al. Periportal macrophages protect against commensal-driven liver inflammation. Nature 2024;629:601-609.

最近、NAFLD と NASH の名前と定義が変更されました。NAFLD の多くは代謝異常関連脂肪肝 (MAFLD) に、NASH の多くは代謝異常関連脂肪肝炎 (MASH) に改称されました。