

ビタミンAを貯蔵する肝星細胞が肝臓の炎症を制御していた

-肝炎、肝硬変、肝癌の予防や治療法開発に期待-

1. 背景

アルコール性肝炎、脂肪性肝炎、肝炎ウイルスによる肝炎などの肝臓疾患は、肝硬変や肝癌への移行が知られており、大きな社会問題となっています。また、急性肝炎から劇症肝炎を発症すると肝機能が急速に失われ、高確率で死に至ります。これらのことから、肝炎に対する根本的な治療法の開発が待たれています。

肝星細胞は肝臓構成の細胞のうち約5%を占め、ビタミンAを貯蔵する役割がひろく知られています。この細胞は、肝臓が傷ついた時に活性化してその補修を行います。一方、その過ぎた活性化が肝硬変の発症に関わることも明らかとなっています。このことから近年、その肝臓における炎症反応への関与にも大きな関心が寄せられていましたが、その直接的な証拠については詳細な報告がなされていませんでした。

2. 研究手法・成果

マウスに細菌由来の毒素又はなた豆由来の化合物（コンカナバリン A）を静脈注射し、急性肝炎を発症させました。その際、肝星細胞に発現するプロスタグランジン D2 受容体の一つである DP1 を刺激する物質を投与すると、肝炎が劇的に改善しました。反対に、DP1 を持たない遺伝子改変マウスでは、肝炎が重症化しました。DP1 は肝臓内では肝星細胞にのみ発現することから、肝星細胞が肝臓局所における炎症反応を直接的に制御していることが示されました。肝血流の改善や、リンパ球の肝臓組織への浸潤及び肝細胞による活性酸素産生の減少が、DP1 受容体刺激による肝炎抑制のメカニズムと考えられています。

3. 波及効果

以上の研究成果より、これまでビタミンAの貯蔵細胞として知られていた肝星細胞が、肝炎において「炎症反応の調節」というこれまで知られていなかった役割を有することが解明され、新たな治療標的としての可能性が示されました。今後、DP1 受容体の刺激により活性化される細胞内の分子や、肝星細胞上の他の受容体を標的とした新たな治療法の開発につながることを期待されます。

4. 今後の予定

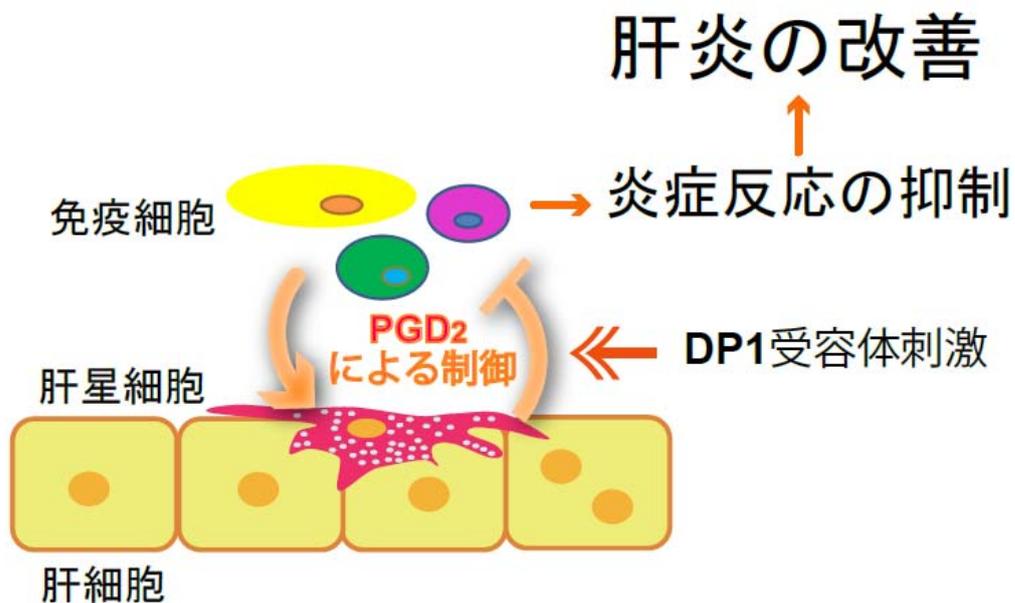
肝星細胞が、肝臓での炎症に対して様々なメカニズムを介して関与する可能性が示唆されたことから、今後は、肝炎をおこす物質を実験動物に長期間投与するようなヒト慢性肝炎を模倣するモデルや、肝血流の障害による肝炎の疾患モデルを用いて、同細胞の役割を解明していく予定です。

<論文タイトルと著者>

Hepatic stellate cells relay inflammation signaling from sinusoids to parenchyma in mouse models of immune-mediated hepatitis

Tomoko Fujita, Kitipong Soontrapa, Yoshiya Ito, Keiko Iwaisako, Catharina Sagita Moniaga, Masataka Asagiri, Masataka Majima and Shuh Narumiya

肝星細胞による肝炎の制御メカニズム



<用語解説>

肝星細胞：ビタミン A を貯蔵し、代謝・合成活動を行う、肝細胞に近接して存在する細胞。肝炎が慢性的に持続すると活性化し、肝硬変の発症に寄与します。

プロスタグランジン D₂：細胞膜の脂質より合成される物質の一つ。睡眠の誘発、アレルギー反応の制御など、生体に対して様々な生理的作用を持ちます。