

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	谷 木 信 仁
主 論 文 題 名				
Intestinal barrier regulates immune responses in the liver via IL-10-producing macrophages (腸管粘膜バリアによるIL-10産生マクロファージを介した肝臓における免疫応答の調整)				
(内 容 の 要 旨)				
<p>肝臓では門脈血を介した腸管由来抗原の流入に対して自然免疫による排除が行われる一方、過剰な免疫応答を引き起こさないための免疫寛容機構が存在する。肝臓における臓器特異的な免疫寛容は、グラム陰性桿菌の菌体成分であるlipopolysaccharide (LPS) の繰り返し刺激により肝障害が減弱する「LPSトレランス」が知られているものの、腸管由来抗原に対する肝臓免疫寛容誘導の機序は未だ不明な点が多く、この免疫寛容誘導機序を明らかとすることを目的とした。本研究では以下の4点が明らかとなった。</p> <p>①肝臓において腸管由来抗原が過度に流入するような腸管粘膜バリアが破綻した状態においては、免疫寛容が誘導され、その後続く肝炎が抑制されるのではないかという仮説を立てた。腸管粘膜バリアが破綻したモデルとしてdextran sulfate sodium(DSS)腸炎モデルマウスを用い、その後のconcanavalin A (Con A) により惹起される急性肝障害の形成に与える影響を検討した。DSS-Con A群ではdistilled water (DW)-ConA群に比して著明な肝障害の軽減が認められることを見出した。</p> <p>②肝臓内免疫細胞の解析では、DSS-ConA群でLPS刺激により抑制性サイトカインであるIL-10を産生するマクロファージの増加を認めた。同細胞の移入でCon A肝障害が抑制されること、抗IL-10抗体の投与で本モデルの免疫寛容は消失することから、IL-10産生マクロファージが本モデルにおける免疫寛容に関与することが見出された。</p> <p>③抗生剤カクテル前投与によって本モデルの免疫寛容は消失した。しかし、ネオマイシン単剤投与によるグラム陰性桿菌の特異的除菌では本モデルの免疫寛容は消失しなかった。本モデルにおける免疫寛容に腸内細菌の関与が示唆されるものの、LPSの繰り返し刺激によって引き起こされるLPSトレランス非依存的であることが示唆された。</p> <p>④DSS-Con A群マウス血漿のメタボローム解析を行ったところ、免疫抑制性に働く分子として1-Methylnicotinamide (MNA) が多く検出された。1-MNAの前投与により、その後のCon A肝障害の軽減と肝臓内IL-10産生マクロファージの浸潤を認めた。ナイアシンの最終代謝産物である1-MNAは肝臓内でNicotinamide N-methyltransferase (NNMT) の触媒を受け産生される。DSS-Con A群マウス肝臓ではNNMTの発現が著明に上昇しており、NNMT、1-MNAが本モデルにおける免疫寛容に関与することが見出された。</p> <p>以上の結果から、本研究は腸管由来抗原に対する肝臓特異的な免疫寛容機構として、LPSトレランス非依存的な新しい機序に関して、IL-10産生マクロファージ、NNMT、1-MNAが関与する可能性を見出した。</p>				