

2019年12月4日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

薬剤性急性肝障害を予防する新しい細胞の働きを発見

研究成果のポイント

1. 肝臓に存在する1型自然リンパ球という極めて少数の細胞が、薬剤による急性肝障害を抑制することを世界で初めて発見しました。
2. 1型自然リンパ球が産生する免疫活性化因子インターフェロン γ ^{注1)}が、肝細胞の死を抑制することを見出しました。
3. 薬剤の副作用による急性肝障害に対する新しい予防法の開発が期待されます。

国立大学法人筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 渋谷彰教授、鍋倉幸助教授らは、薬剤の副作用による急性肝障害を抑制する新しい細胞の働きを世界で初めて発見しました。

総合感冒薬（風邪薬）、解熱鎮痛薬、抗生物質、抗がん剤、漢方薬など、普段使われる多くの薬剤の副作用で最も多いものの一つとして、急性肝障害が知られています。重篤になると死亡するケースも見られることから、早期発見、早期対策が重要です。しかし、薬剤の副作用による急性肝障害がどのように発症するかについては未解明の点が多く、またそれを予防する方法は現在のところありません。

本研究では、肝臓に存在する1型自然リンパ球という極めて少数の特殊な細胞が、薬剤による急性肝障害を抑制することを、世界で初めて発見しました。薬剤により肝細胞に障害が起きると1型自然リンパ球が活性化し、インターフェロン γ が産生され、これが肝細胞の死を抑制することを証明しました。

1型自然リンパ球の活性化を亢進する薬剤を開発することで、急性肝障害の予防が可能になると期待されます。

本研究成果は、2019年12月3日付で米国科学誌「Immunity」のオンライン速報版で公開されました。

研究の背景

肝臓は生命維持に必要なさまざまな働きをする大切な臓器です。薬剤の代謝（化学変化）は肝臓で行なわれることが多く、さまざまな代謝産物が肝臓に出現するため、副作用として肝障害が多いと考えられています。実際に、総合感冒薬（風邪薬）、解熱鎮痛薬、抗生物質、抗がん剤、漢方薬など、普段使われる多くの薬剤の副作用の中で、急性肝障害は最も多いものの一つです。重篤なものでは死亡するケースも見られることから、早期発見、早期対策が重要です。しかし、薬剤の副作用による急性肝障害がどのように発症するかについては未解明の点が多く、またそれを予防する方法は現在のところありません。

一方、最近、肝臓内に1型自然リンパ球と呼ばれる特殊な細胞が存在することがわかってきました。しかし、その数は肝臓に存在する免疫細胞のおよそ2%前後で（図1）、肝臓を構成する肝細胞のわずか200分の1程度しかありません。しかも、1型自然リンパ球の肝臓における働きはほとんどわかっていませんでした。

研究内容と成果

本研究では、薬物の副作用による急性肝障害の発症の仕組みを明らかにする目的で、1型自然リンパ球（ILC1）に着目しました。急性肝障害を誘導する薬物として四塩化炭素(CCl₄)を用いました。CCl₄を投与した野生型マウスでは、投与前と比べてILC1の割合に変化はありませんでした（図1）。

また、CCl₄を投与した野生型マウスでは、肝障害のマーカーである酵素のALTが上昇しましたが、肝臓でILC1が激減しているマウス（*Zfp683*^{-/-}）では、野生型マウスの4倍ほど高いALT値を示し、急性肝障害が顕著に悪化しました（図2）。この結果は、ILC1が薬剤性急性肝障害を抑制することを示しています。

次に、ILC1が薬剤性急性肝障害を抑制するメカニズムを解明するために、ILC1が産生するインターフェロン γ に着目しました。薬剤投与後、活性化したILC1は、徐々にインターフェロン γ の産生を増加させました（図3A）。一方、インターフェロン γ を欠損するマウスでは、野生型マウスに比べて、肝障害がより悪化し（図3B）、同時に、細胞死抑制分子であるBcl-xLの発現も低下しました（図3C）。これらの結果から、ILC1はインターフェロン γ を産生し、肝細胞のBcl-xLの発現を亢進させることで、肝障害を抑制していることが示唆されました。

ILC1が薬剤性急性肝障害を抑制することをさらに確認するために、ILC1が存在しないマウス（*Rag2*^{-/-}/*Il2rg*^{-/-}）に薬剤を投与したところ、重篤な肝障害が出現しましたが、このマウスの肝臓の静脈にILC1を移入し、肝臓にILC1を定着させると、薬剤を投与しても肝障害はほとんど起きませんでした（図4）。

以上の結果から、ILC1は薬剤により肝障害が発生するとインターフェロン γ を産生し、肝細胞内で細胞死抑制分子であるBcl-xLの発現を増加させ、肝細胞死を低下させることで肝障害を抑制することが明らかとなりました。

今後の展開

本研究は、これまで不明であった肝臓内のILC1の機能、および薬剤性急性肝障害の発症をILC1が抑制することの2点を世界で初めて明らかにしたことで、高い意義があります。今後、ILC1の機能を亢進させる薬剤を開発することにより、薬剤性急性肝障害の予防法の開発につながることを期待されます。

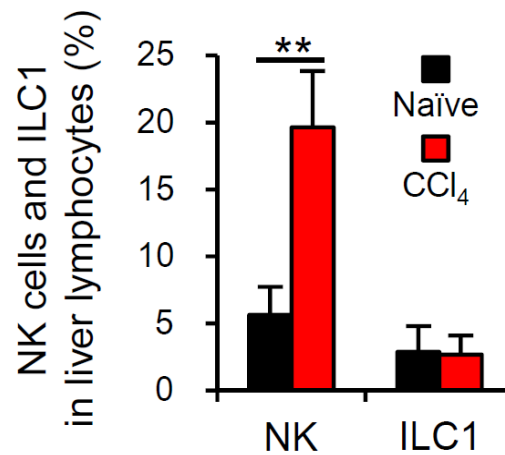


図 1. 肝臓における 1 型自然リンパ球(ILC1)の割合

肝臓に存在する、インターフェロン γ を産生できる NK 細胞^{注2)} と ILC1 の全免疫細胞における割合をフローサイトメーターで解析した。NK 細胞は薬剤 (CCl₄) の投与後に増加したが、ILC1 は変化せず、およそ 2% 前後で極めて少数であった。

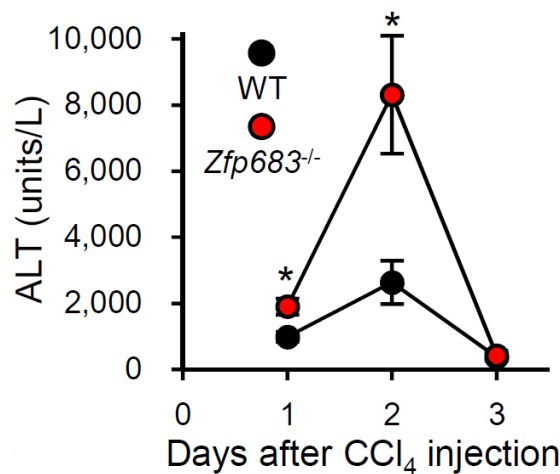


図 2. 薬剤 (CCl₄) 投与後の肝障害の出現

野生型マウスと肝臓で ILC1 が激減しているマウス (*Zfp683*^{-/-}) に薬物を投与し、経時的に肝障害の程度を観察した。野生型マウスでは投与 2 日目に肝障害により ALT が増加した。しかし、*Zfp683*^{-/-} マウスでは、野生型マウスと比較し、そのおよそ 4 倍も上昇した。このことから、ILC1 は薬剤による肝障害を抑制することが明らかとなった。

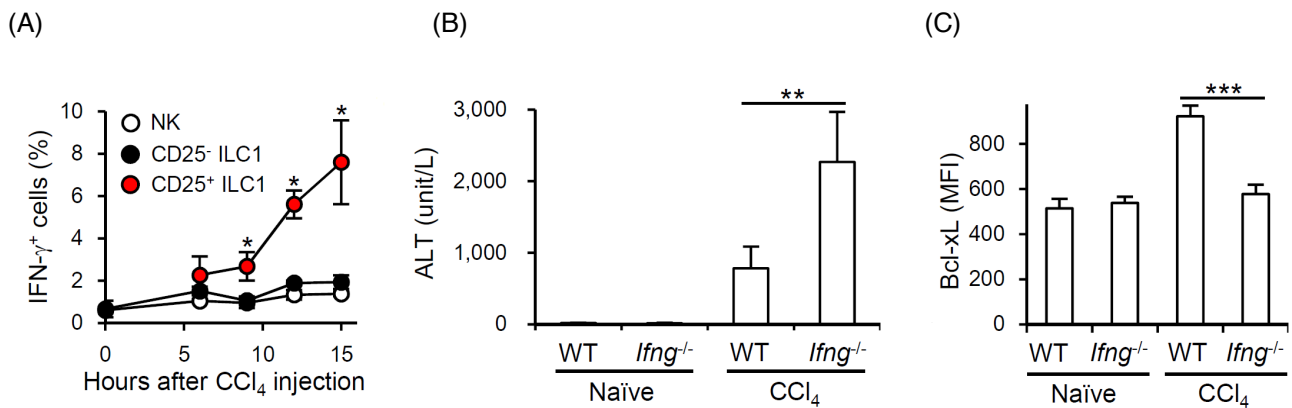


図 3. ILC1 はインターフェロン γ を産生し、肝細胞の Bcl-xL の発現を亢進させる。

- (A) 薬剤 (CCl₄) 投与後にインターフェロン γ を産生する肝臓内の ILC1 および NK 細胞の割合を経時的に解析した。活性化した ILC1 (CD25⁺ ILC1) では時間を追ってインターフェロン γ を産生する細胞が増加したが、非活性 ILC1 (CD25⁻ ILC1) および NK 細胞では増加しなかった。
- (B) 野生型(WT)マウスおよびインターフェロン γ 遺伝子欠損 (*Ifng*^{-/-}) マウスに薬剤 (CCl₄) を投与し、肝障害の程度を解析した。*Ifng*^{-/-}マウスは野生型マウスに比較し、著明に肝障害が増悪した。
- (C) 野生型(WT)マウスおよびインターフェロン γ 遺伝子欠損 (*Ifng*^{-/-}) マウスに薬剤 (CCl₄) を投与し、肝細胞の細胞死抑制分子である Bcl-xL の発現を解析した。*Ifng*^{-/-}マウスは野生型マウスに比較し、有意に Bcl-xL の発現が低下した。

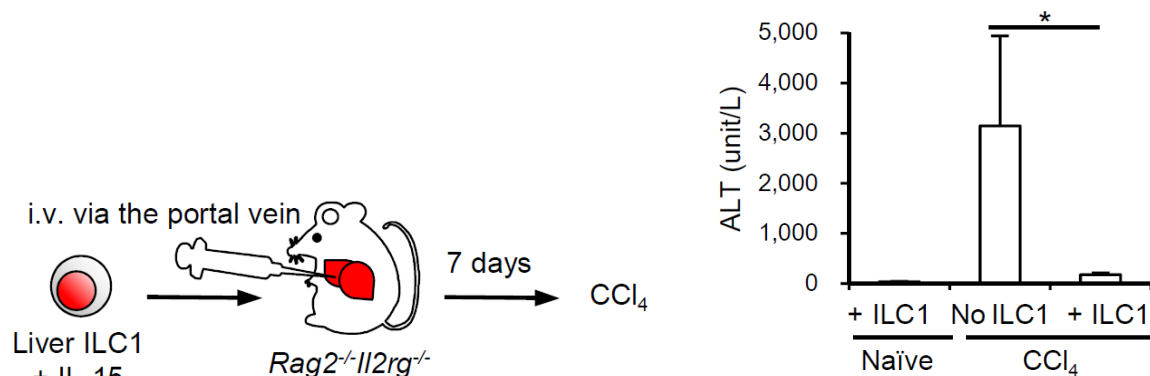


図 4. ILC1 は薬剤による肝障害を抑制する。

- ILC1 が存在しないマウス (*Rag2*^{-/-} *Il2rg*^{-/-}) に薬剤 (CCl₄) を投与すると ALT が顕著に上昇し、重篤な肝障害が見られたが、このマウスの肝臓の静脈に ILC1 を移入し、肝臓に ILC1 を定着させると、薬剤 (CCl₄) を投与しても肝障害がほとんど起きなかった。

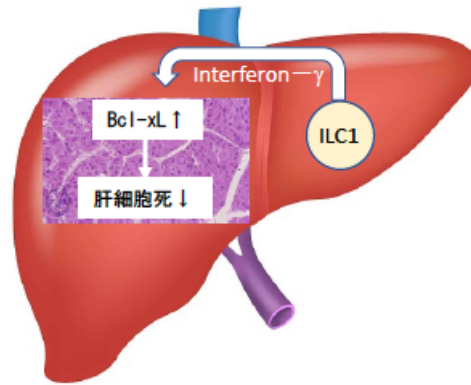


図 4. 本研究のまとめ

ILC1 は薬剤の投与によって活性化するとインターフェロン γ を産生し、肝細胞内で細胞死抑制分子である Bcl-xL の発現を増加させ、薬剤による肝細胞死を低下させることで肝障害を抑制する。

用語解説

注1) インターフェロン γ

リンパ球が産生し、ほぼ全ての炎症反応や免疫応答に関与する免疫活性化因子

注2) NK 細胞

T 細胞や B 細胞などと並ぶ代表的なリンパ球の一つ。がん細胞やウイルス感染細胞などを殺す働きを持つ。

掲載論文

【題名】 Type 1 innate lymphoid cells protect mice from acute liver injury via interferon- γ secretion for upregulating Bcl-xL expression in hepatocytes

(1型自然リンパ球はインターフェロン γ の産生により肝細胞の Bcl-xL の発現を上昇させ、急性肝障害からマウスを防御する)

【著者名】 Tsukasa Nabekura, Luke Riggan, Andrew D. Hildreth, Timothy E. O'Sullivan, and Akira Shibuya

【掲載誌】 Immunity (DOI: 10.1016/j.immuni.2019.11.004)

問合わせ先

渋谷 彰 (シブヤ アキラ)

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター、革新的創薬開発研究センター、医学医療系 教授