

# CD1d-restricted natural killer T cells contribute to thioacetamide-induced hepatic inflammation and fibrogenesis in mice

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2010-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石川, 幸子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2000975">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2000975</a>

順天堂大学 博士 (医学)  
氏名 石川 幸子

論文題目 CD1d-restricted natural killer T cells contribute to thioacetamide-induced hepatic inflammation and fibrogenesis in mice  
(マウスのチオアセタミド誘発性肝炎症及び肝線維化における CD1d 拘束性 NKT 細胞の関与)

#### 論文内容の要旨

【目的】肝の自然免疫系が慢性肝疾患の病態進展に深く関与していることが示唆されているが、NKT 細胞の肝線維化における機能的役割については十分に検証されていない。そこで今回私たちは、NKT 細胞の成熟分化に必須である CD1d 分子の欠損により肝 NKT 細胞が完全に枯渇している CD1d ノックアウト (KO) マウスを用いて、チオアセタミド (TAA) 肝線維化における NKT 細胞の関与について検討した。【方法】7 週齢の雄性 CD1d<sup>-/-</sup> (KO) および CD1d<sup>+/+</sup> (WT) C57B1/6 マウスに TAA を 9 週間投与して肝線維化モデルを作成した。TAA は初期の 1 週間は 0.1mg/g BW、2 週以降は 0.2mg/g BW を週 3 回腹腔内投与し、5 週ないし 9 週投与後に血清および肝組織サンプルを採取した。血清 ALT 値は酵素法で測定し、肝組織像を H-E および Sirius Red 染色で評価した。また、星細胞活性化を smooth muscle  $\alpha$ -actin (SMA) 免疫染色で検討し、肝組織中の  $\alpha 1(I)$  procollagen (COL1A1) および TGF- $\beta$ 1 mRNA をリアルタイム RT-PCR 法で測定した。

【成績】 CD1d<sup>+/+</sup> (WT) では、TAA 投与 1 週間以内に 50% が死亡したが、CD1d<sup>-/-</sup> (KO) では全例が生存した ( $p < 0.001$ )。TAA 投与 5 週後の血清 ALT 値は WT で  $342 \pm 45$  IU/L、KO で  $98 \pm 30$  IU/L と後者で有意に低値を示し、肝組織の壊死炎症所見も軽微であった。また、WT では TAA 投与 5 週時点で肝組織中の  $\alpha$  SMA 陽性染色像が明瞭に観察されるのに対し CD1dKO では非常に軽微であり、TGF- $\beta$  mRNA 誘導も KO では WT の約 2/3 に抑制されていた。TAA 投与 9 週間後には WT では線維性架橋形成を伴う明瞭な肝線維化を認めたが、CD1dKO では線維形成が明らかに軽度であり、肝組織中 COL1A1 mRNA の誘導も約 1/5 に抑制されていた。【結論】 CD1dKO マウスでは TAA 肝障害および致死性が抑制されており、TAA による組織障害の成立に NKT 細胞が重要な役割を演じているものと考えられた。また TAA 長期投与では、NKT 細胞が肝内サイトカイン発現の調節を介して星細胞活性化および肝線維化の進展に寄与している可能性が示唆された。