

The formation of p62-positive inclusion body is associated with macrophage polarization in non-alcoholic fatty liver disease

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2016-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 福嶋, 浩文 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001832

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	福嶋 浩文
論文題目	The formation of p62-positive inclusion body is associated with macrophage polarization in non-alcoholic fatty liver disease (非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) における p62 陽性封入体形成とマクロファージ分極との関連性の検討)		

(論文内容の要約) (1000 字~1500 字)

(背景) 非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の一部は肝硬変、肝癌へ進展する病態であり、単純性脂肪肝から炎症や線維化を伴う非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) への移行には酸化ストレスや小胞体ストレス、インスリン抵抗性など複数の因子が複雑に関与している。近年、肝マクロファージ活性化が肝線維化や肝発癌に寄与することが報告された。マクロファージは機能的に Toll 様受容体活性化や細菌・真菌・ウイルス感染によって活性化し病原体排除に作用するサイトカインを産生する M1 型と、寄生虫感染、アレルギー反応、脂肪代謝、組織修復に関与する M2型の二つのサブセットに分けられ、NAFLD においてはマクロファージの M1 シフトが肝炎症・線維化、発癌に大きく寄与することがわかっている。さらに結核菌や真菌などの分子パターンを認識する病原センサー Macrophage-inducible C-type lectin (Mincle) が肥満者の脂肪組織や NAFLD 肝組織におけるマクロファージ活性化に重要な役割を果たすことが報告されている。一方、NAFLD では肝細胞内に p62 陽性の蛋白凝集体形成が観察されることから蛋白分解機構オートファジーが抑制されると考えられている。p62 蛋白は Nrf2 活性化を誘導し肝発癌に寄与するが、オートファジー機能障害だけでなく酸化ストレスや炎症によっても発現が誘導されることから、p62 蛋白凝集体形成にはマクロファージサブセット変化による慢性炎症が重要な役割を果たしている可能性があると考え本研究を行った。

(方法) 方法は当院で肝生検を行った NAFLD 患者 31 人の肝生検組織とコントロールとして大腸癌肝転移症例の非癌部肝組織を用いた。電子顕微鏡観察を行い1肝細胞あたりのオートファゴソーム数を計測し、オートファジー発現を評価した。肝組織切片の p62、マクロファージ M1 マーカー (CD11c)、M2 マーカー (CD163)、Mincle (CLEC4E) の免疫組織染色を行い、それぞれの数的相関や血液検査項目、病理組織学的評価 (NAFLD Activity Score (NAS)、Fibrosis) との相関を検討した。

(結果) p62 凝集体を伴う肝細胞数は ALT 値、NAFLD Activity Score (NAS)、Fibrosis と有意な相関を認め、M1 マクロファージ数とも有意な相関を認めた。一方、p62 凝集体を伴う肝細胞数は M2 マクロファージ数や肝細胞内オートファジー数とは有意な相関を認めなかった。M1/M2 比も p62 凝集体形成、NAS、Fibrosis と正の相関を認めた。Mincle 発現は M1 マクロファージ数や NAS と正の相関を認めたが、M2 マクロファージ数や Fibrosis とは有意な相関がなかった。また M1 マクロファージは、Mincle 発現細胞とは異なり、p62 凝集体を伴う肝細胞の近傍に観察される傾向にあった。

(考察) 以上の検討より NAFLD における p62 凝集体形成は M1 マクロファージによる慢性炎症が重要な役割を果たすと考えられた。マクロファージの M1 シフトは NASH への移行や p62 シグナルを介した肝発癌に寄与している可能性が示唆された。