

1 背景

肝臓はアミノ酸代謝、アンモニア代謝および化学物質の解毒を行う重要な臓器であり、外傷、毒物による損傷あるいは疾病による肝機能障害は生命に関わる重篤な状態を招く場合があります。ことに肝細胞障害による急性肝不全に陥った場合の救命は極めて困難で、現在まで肝臓移植が生存率を改善する唯一の治療法と考えられています。しかしながら、免疫抑制剤の長期間使用と感染の危険、高いコスト、ドナー不足あるいは未知の副作用などの問題が解決されておらず、QOL (quality of life) が著しく低下するという課題があります。

これらのことから肝移植に勝る方法として、肝再生に基づいた治療法の開発が近年盛んになっており、成長因子やサイトカインによる再生促進療法と、幹細胞を利用した方法が研究されています。しかしながら、肝細胞の再生を最初に誘発すると報告されている因子が実際の生体内でどのように働くか、また再生過程における肝細胞索構築や機能を維持せしめる因子については、未だ十分に解析されておりました。

2 研究成果

今回、幹細胞動態研究チームは、急性肝細胞傷害における肝細胞索再生が、生体レベルではケモカインⁱ⁾ CXCL10ⁱⁱ⁾ という蛋白質によって調節されている事を明らかにしました。研究チームは、慢性B型肝炎やマウス肝障害モデルにおいて、CXCL10が傷害を受けた肝臓内、特に肝細胞で強く発現している事を見いだしてきており、肝細胞の再生に重要な役割を果たしているのではないかと考え、その解明を目指しました。

まず、研究チームは薬剤性劇症肝炎のモデルとされる肝障害マウスにおいて、CXCL10の活性を抑制する中和抗体を投与し、肝障害がどのように修飾されるかを検討しました。この結果、抗CXCL10中和抗体を投与されたマウスでは、血清ALTⁱⁱⁱ⁾値の有意な減少ならびに組織学的にも肝細胞壊死面積が顕著に縮小していました。これにより、薬剤性劇症肝炎に伴う肝障害は、抗CXCL10抗体により臨床所見的にも劇的に改善する事が判明しました。

次に、抗CXCL10抗体の肝再生における機序を解明する目的で、増殖細胞の指標となるBrdU^{iv)} (5-ブromo-2'-デオキシウリジン/臭化デオキシウリジン) の取込みを解析したところ、抗CXCL10抗体を投与したマウスにおいて、BrdU陽性肝細胞が顕著に

増加していました。また、IV 型コラーゲン^{v)}の免疫組織学的検索では、肝細胞索の再構築が極めて良好に行われていました。したがって、抗 CXCL10 抗体は、傷害を受けた肝細胞の複製を促進すると共に、肝臓の機能的な構築を再建する役割を果たす事が明らかになりました。

これらの結果を、試験管内でヒト肝細胞株を用いて検討すると、リコンビナント CXCL10 蛋白質は肝細胞増殖を抑制し、抗 CXCL10 抗体は肝細胞増殖を促進していたことから、CXCL10 は直接的に肝細胞に作用し、その複製・増殖を調節している事が明らかになりました。

以上の結果より、薬剤性劇症肝炎に伴う広範な肝細胞壊死に対して、肝細胞自身にそれを修復しようとする作用がある事、ならびに抗 CXCL10 抗体がそのような生体レベルの自己修復能を高める事が、初めて明らかになりました。

3 今後の期待

肝組織損傷に関連する、損傷した肝細胞とその機能障害を修復する事は、現代の移植療法や細胞療法を擁しても未だに困難で、かつ限界があります。したがって、肝細胞複製促進による肝再生を図る事は、効果的な肝障害治療を実現させる上で極めて重要な課題です。ケモカイン CXCL10 に特異的な中和剤の有効量を投与する事は、肝細胞の組織的かつ機能的な修復を促すという新たな治療になると考えられます。

用語解説:

- i) ケモカイン: 生体内で産生される白血球遊走・活性化作用を有する塩基性の、ヘパリン結合性タンパク質の総称で。一次構造上保存された部位に 4 つのシステイン残基があり、最初の 2 つのシステイン残基の部位により、CXC、CC、C、CX₃C と 4 つのサブファミリーに分類されている。その受容体も CXCR1-6、CCR1-10、CR1-2、CXC₃CR1 と現在まで 19 種類報告されている。各受容体は特定の細胞上に特異的に発現しており、免疫担当細胞の特定の場所への遊走・定着が、ケモカインとケモカイン受容体によって制御されている。
- ii) CXCL10: ケモカイン受容体である CXCR3 のリガンド。活性化 T 細胞、特に T-helper-1 細胞 (Th1 細胞) の遊走に関わる分子であり、ウイルス・細菌等の感染症、

移植片拒絶反応、自己免疫疾患など、いわゆる Th1 優位疾患に対して役割を果たしている。

iii) ALT (Alanine transferase) : 肝細胞傷害の程度を見る指標として、臨床的に汎用されている。

iv) BrdU: チミジン類似体であり、細胞周期の S 期の中に DNA 中に取り込まれる。したがって、BrdU 取り込み試験により、複製・増殖している細胞を効率よく標識できる。

v) IV 型コラーゲン: 基底膜の主要構成成分である蛋白質。免疫組織学的染色によって肝細胞索の構築を調べる事が出来る。