Osaka University Knowledge Archive

Title	S100A8 Production in CXCR2-Expressing CD11b+ Gr-1high Cells Aggravates Hepatitis in Mice Fed a High-Fat and High-Cholesterol Diet
Author(s)	向井, 香織
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55746
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	向井　香織
論文題名 Title	S100A8 Production in CXCR2-Expressing CD11b^{+} Gr-1^{high} Cells Aggravates Hepatitis in Mice Fed a High-Fat and High-Cholesterol Diet (CXCR2^{+} CD11b^{+} Gr-1^{high} 細胞から産生されるS100A8は脂肪性肝疾患を増悪させる)

論文内容の要旨

〔目　的〕

非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD）はメタボリック症候群の肝臓における表現型で、非アルコール性単純性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver, NAFL）と進行性の非アルコール性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis, NASH）に分けられる。NASHは進行すると肝硬変へ進展し、肝細胞癌を発症する疾患である。近年増加しており、脂肪性肝疾患の病態進展機序について様々な検討がなされているが、いまだ不明である。一方、S100A8は炎症性サイトカインであるTNFαを誘導する蛋白であり、近年メタボリック症候群へのS100A8の関与が報告されているが、脂肪性肝疾患とS100A8の関係は明らかではない。そこで、今回我々は、非アルコール性脂肪性肝疾患におけるS100A8の役割を検討することとした。

〔方法〕

野生型マウスに高脂肪高コレステロール食（HFHCD 群）、対照として通常食（ND 群）を投与する NAFLD マウスモデルを用いた。マウス骨髄由来マクロファージや培養肝細胞を用いた解析と NAFLD 症例の肝生検組織を用いた解析も行った。

〔成績〕

HFHCD 群の肝組織では脂肪肝炎像を呈しており、肝組織において S100A8 発現が増加していた。また S100A8 発現細胞は免疫染色、フローサイトメトリーの結果、CD11b^{+} Gr-1^{high} 細胞であることがわかった。またこの細胞は S100A8 を分泌する細胞であった。CD11b^{+} Gr-1^{high} 細胞の表面マーカーの解析を行うと Ly6G 強陽性、Ly6C 中等度陽性、F4/80 陰性の細胞であり、Myeloid derived suppressor cells（MDSC）と同様の表面マーカーを有していた。脾細胞を用いた細胞増殖アッセイを施行すると、通常 MDSC で認められるような脾細胞の増殖抑制を認めず、MDSC とは異なる機能を持つ細胞であることが示唆された。

続いて、遊走についての検討を行った。HFHCD 群の肝組織では骨髄球系細胞の遊走に関わるケモカイン CXCL1 の発現が亢進していた。また血清の CXCL1 濃度も HFHCD 群で上昇していた。脂肪酸および S100A8 は培養肝細胞からの CXCL1 を誘導した。CXCL1 レセプターCXCR2 を発現する細胞は CD11b^{+} Gr-1^{high} 細胞で S100A8 を発現した。以上から、S100A8 産生細胞は CXCR2 によって CXCL1 を認識し骨髄から肝臓へ遊走することが示唆された。

次に S100A8 の機能について検討を行った。S100A8 は肝白血球からの TNFα産生を誘導し、TNFα欠損マウスにおいて野生型マウスに比し、HFHCD 投与による炎症細胞浸潤が有意に減弱していた。S100A8 刺激による肝白血球からの TNFα産生について産生細胞を解析すると、CD11b^{+} F4/80^{+} 細胞から TNFα が産生されていることがわかった。また、ND 群、HFHCD 群それぞれの肝白血球における TNFα発現細胞について解析すると、同じく CD11b^{+} F4/80^{+} 細胞が TNFα を発現していた。骨髄由来マクロファージを用いた検討では、S100A8 刺激によって骨髄由来マクロファージの M1 マーカー発現が増強され、M2 マーカー発現は誘導されなかった。

最後に、NAFLD 54 症例の肝生検組織において S100A8 免疫染色を行ったところ、NAFL 群、NASH 群ともに肝組織中に S100A8 陽性となる肝白血球を認め、S100A8 陽性率は NAFL 症例に比し NASH 症例で有意に増加し、NAFL から NASH への進展に S100A8 が関与している可能性が示唆された。

〔総　括〕

S100A8がCXCR2^{+} CD11b^{+} Gr-1^{high} 細胞から産生されていること、肝へ遊走したCXCR2^{+} CD11b^{+} Gr-1^{high} 細胞はマクロファージとのクロストークを介しTNFαの産生を誘導することが示唆された。また、TNFαは脂肪肝炎の進展に必須であった。以上より、S100A8がTNFαの誘導を介して脂肪性肝炎を増悪させることが明らかとなった。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）	向井 香織		
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	竹原 徹郎
	副　査	大阪大学教授	森井 英一
	副　査	大阪大学教授	下村 伊一郎

論文審査の結果の要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患は近年増加している疾患で、その病態進展機序についてはいまだ不明な点が多い。S100A8は炎症性サイトカインであるTNFαを誘導する蛋白であるが、非アルコール性脂肪性肝疾患とS100Aにおける役割は明らかではない。今回の研究では、非アルコール性脂肪性肝疾患症例の肝組織および脂肪肝炎マウスモデルの肝組織においてS100A8発現が増加していることが示された。また、パルミチン酸刺激あるいはS100A8刺激によって肝細胞においてCXCL1発現が誘導された。またS100A8陽性細胞であるCD11b^{+}Gr-1^{high}細胞は、CXCL1のレセプターであるCXCR2を介して肝へ遊走されることが明らかとなった。さらに、S100A8によってマクロファージからTNFαが誘導され、これにより脂肪性肝炎が増悪することが示された。CXCR2^{+}S100A8^{+}CD11b^{+}Gr-1^{high}細胞がマクロファージや肝細胞とクロストークをすることにより非アルコール性脂肪性肝疾患病態進展に寄与するということを示した初めての研究結果であり、学位に値するものと認める。