

164 急性肝障害におけるDNAM-1の役割	鍋倉 宰
------------------------	------

【目的】 急性肝障害は致死率の高い疾患である。急性肝障害の発症と増悪には免疫応答が関与する事が知られている。しかしその分子機序、特に免疫受容体の関与については完全には解明されていない。近年、新しい免疫細胞として自然リンパ球 (ILC) が同定された。グループ1 ILC (ILC1) は肝臓にのみ多く存在し高いインターフェロン γ (IFN- γ) 産生能を持つナチュラルキラー (NK) 細胞様の細胞である。しかし肝臓 ILC1 の生理的・病理的な役割は明らかになっていない。著者らは肝臓 ILC1 がNK 細胞に発現する活性化受容体 DNAM-1 (CD226) を高発現する事を見出した。本研究では四塩化炭素 (CCl₄) 誘導急性肝障害モデルにて、肝臓 ILC1 が発現する DNAM-1 の役割を解明する事を目的とする。

【方法】 野生型 (WT) 及び DNAM-1 欠損 (*Cd226*^{-/-}) マウスに対して CCl₄ を投与し、血漿 ALT 値にて急性肝障害の重症度を比較する。更に、*Rag-1* 欠損 (*Rag1*^{-/-}) マウスと *Rag-1*・DNAM-1 両欠損 (*Rag1*^{-/-}*Cd226*^{-/-}) マウスに於ける CCl₄ 誘導急性肝障害を比較する。

1. NK 細胞を優先的に除去する抗 asialo GM1 抗体を投与された WT マウスと、ILC1 と NK 細胞の両方を除去する抗 NK1.1 抗体 (PK136) を投与された WT マウスに対し CCl₄ を投与する。両群の急性肝障害の重症度を比較し、ILC1 が急性肝障害に寄与する免疫細胞か否かを決定する。
2. WT 及び *Cd226*^{-/-} マウスに CCl₄ を投与し、肝臓 ILC1 の存在率・細胞数・詳細な表現型 (活性化マーカー等) ・IFN- γ 産生をフローサイトメトリーで評価する。
3. *In vitro* にて肝臓 ILC1 の DNAM-1 を架橋刺激し、IFN- γ の産生を評価する。
4. WT マウスに対し IFN- γ 中和抗体を投与後に CCl₄ を投与し、急性肝障害の重症度を比較する。

【結果】 WT 及び *Cd226*^{-/-} マウスに対し CCl₄ を投与した結果、*Cd226*^{-/-} マウスに於いて CCl₄ 誘導急性肝障害が増悪した。この肝障害の差は適応免疫細胞が存在しない *Rag1*^{-/-} マウスと *Rag1*^{-/-}*Cd226*^{-/-} マウスの間でも確認された。また、NK 細胞を優先的に除去したマウスでは急性肝障害の増悪が見られなかったのに対し、ILC1 と NK 細胞の両方を除去したマウスでは急性肝障害が増悪した。更に、CCl₄ 投与後に WT 及び *Cd226*^{-/-} マウスに於ける肝臓 ILC1 の活性化と IFN- γ 産生を評価した所、*Cd226*^{-/-} 肝臓 ILC1 の活性化及び IFN- γ 産生が著しく障害されている事が明らかになった。一方、肝臓 ILC1 を単離し *in vitro* に於いて DNAM-1 を架橋刺激した所、IFN- γ の産生が亢進した。以上の結果から、活性化した肝臓 ILC1 が産生する IFN- γ が急性肝障害を軽快させる事が示唆された為、WT マウスに対し IFN- γ 中和抗体を投与後に CCl₄ を投与した所、急性肝障害が増悪した。また、肝細胞は IFN- γ 受容体を発現し、更に CCl₄ 投与後に DNAM-1 リガンドである CD155 の発現を著しく上昇させる事が確認された。従って、肝臓 ILC1 が発現する DNAM-1 は、肝臓 ILC1 活性化及び IFN- γ 産生を亢進し、急性肝障害の軽快に寄与する事が強く示唆された。

DNAM-1 による肝臓 ILC の活性化と IFN- γ 産生の亢進

