

2025年1月17日

制御性T細胞を増やし、肝臓の炎症を抑える  
-代謝機能障害関連脂肪肝炎の新たな治療法開発への手がかり-



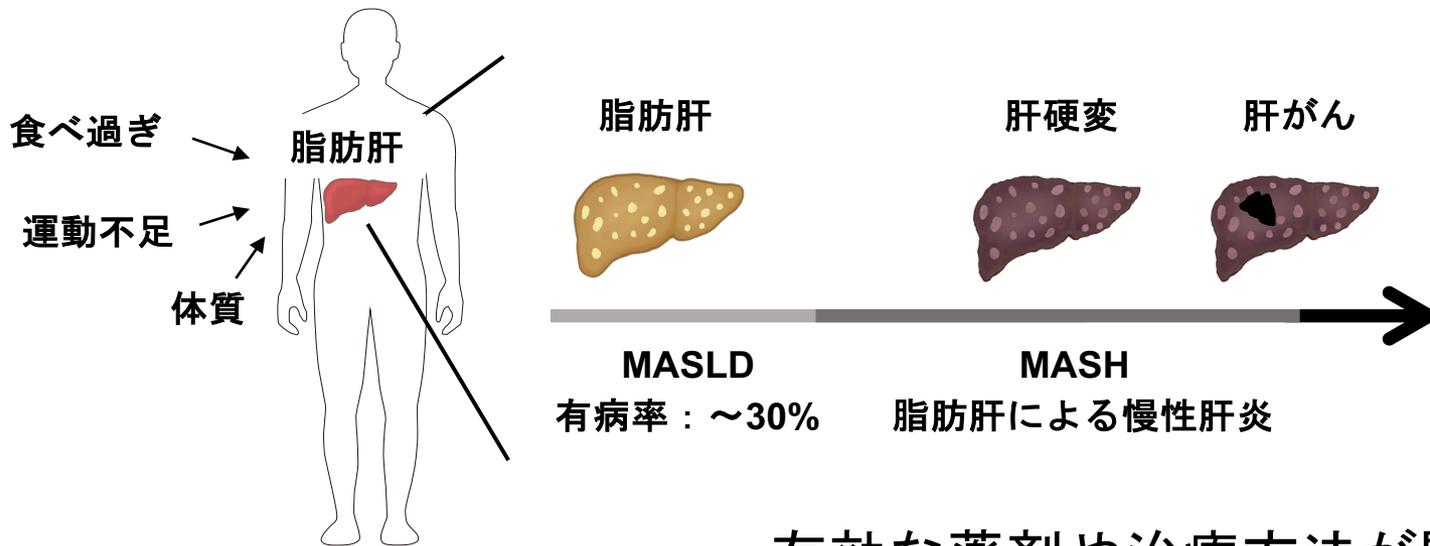
WAKAYAMA MEDICAL UNIVERSITY

和歌山県立医科大学  
先端医学研究所難病発症機構研究部  
安藝大輔

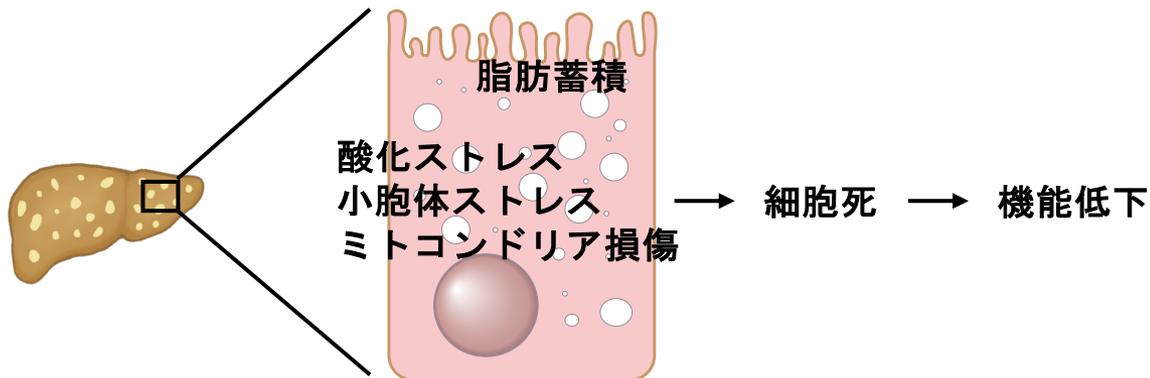
# 代謝機能障害関連脂肪肝炎 (MASH; Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis)

飲酒の習慣がない、あっても少量

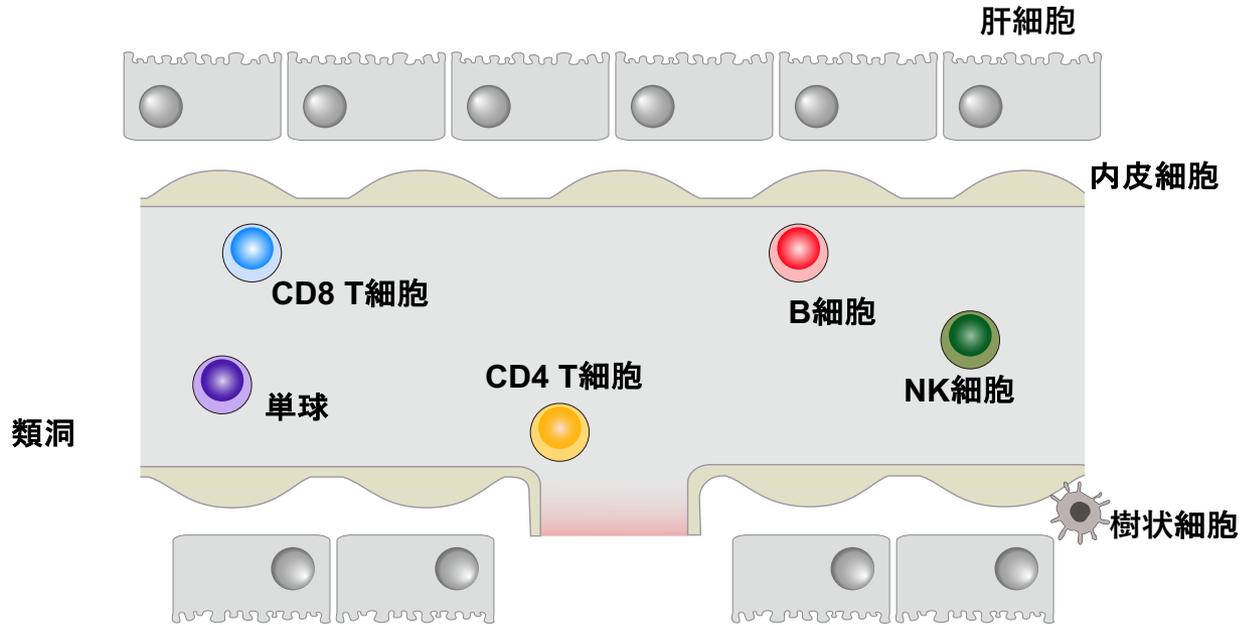
アルコール摂取；  
目安は男性30g/日、  
女性20g/日



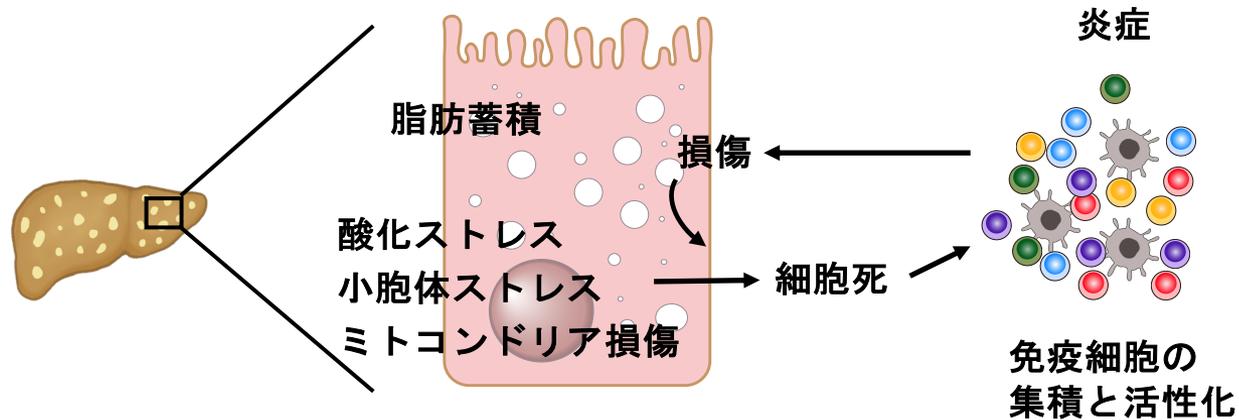
有効な薬剤や治療方法が開発されて  
いない!!



# 肝臓には様々な免疫細胞が含まれている

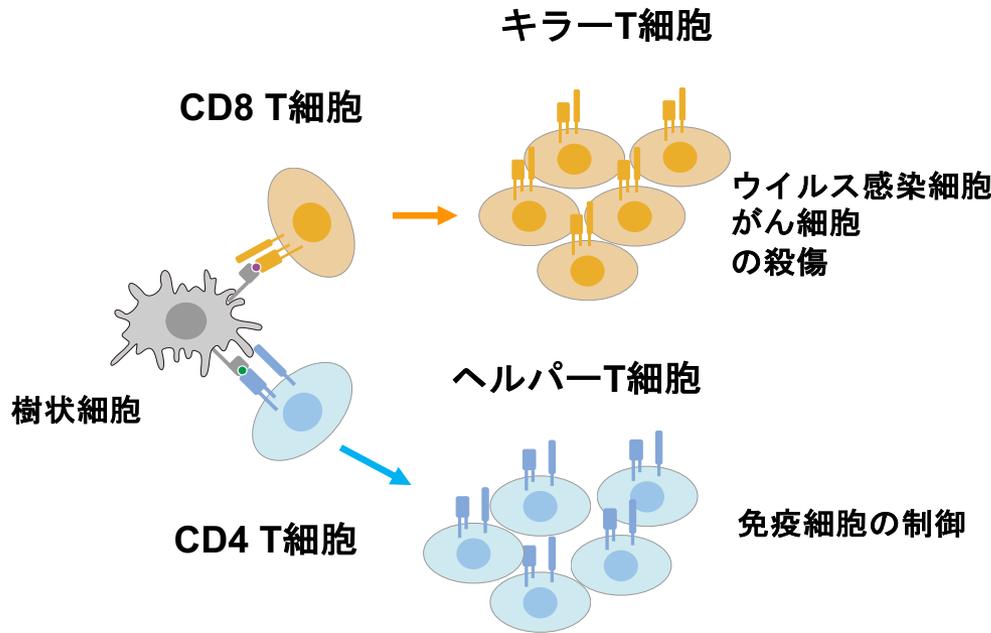


## MASHでは炎症応答が慢性化

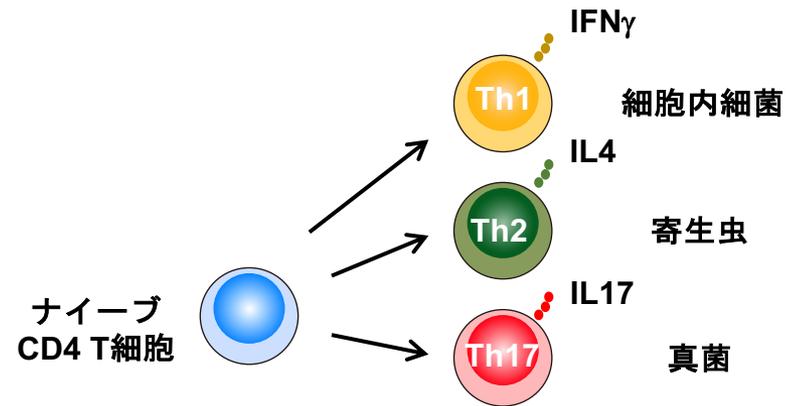


# 免疫応答におけるT細胞の役割

## 代表的な2種類のT細胞

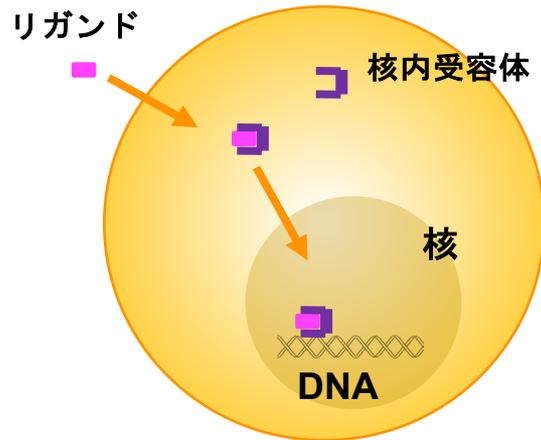


## ヘルパーT細胞

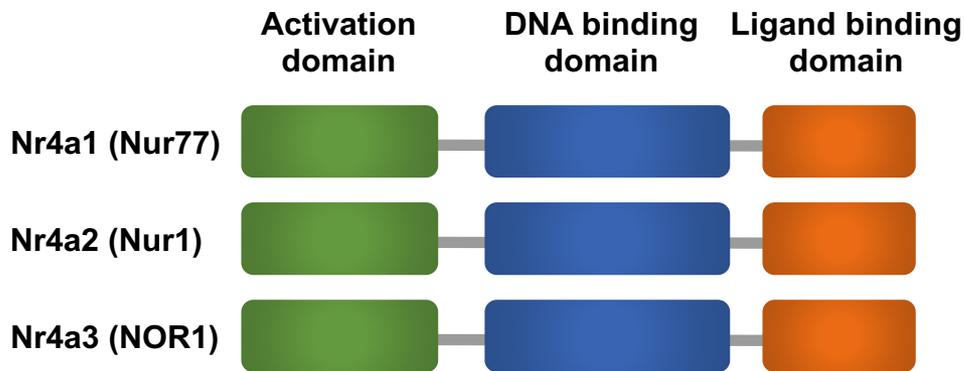


サイトカインは細胞間情報伝達物質  
ヘルパーT細胞は免疫細胞の活性化  
や成熟を促進する

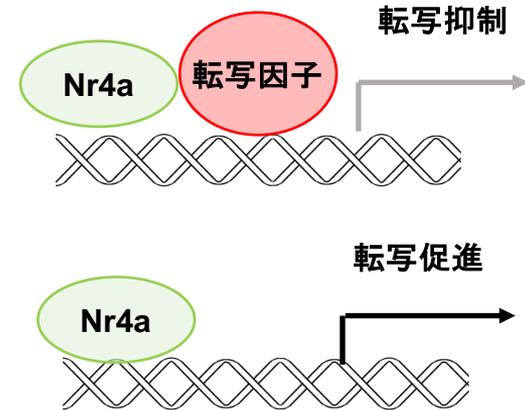
# 核内受容体Nr4aファミリーとT細胞



核内受容体はリガンドが結合すると核内へ移行し遺伝子の転写を制御する



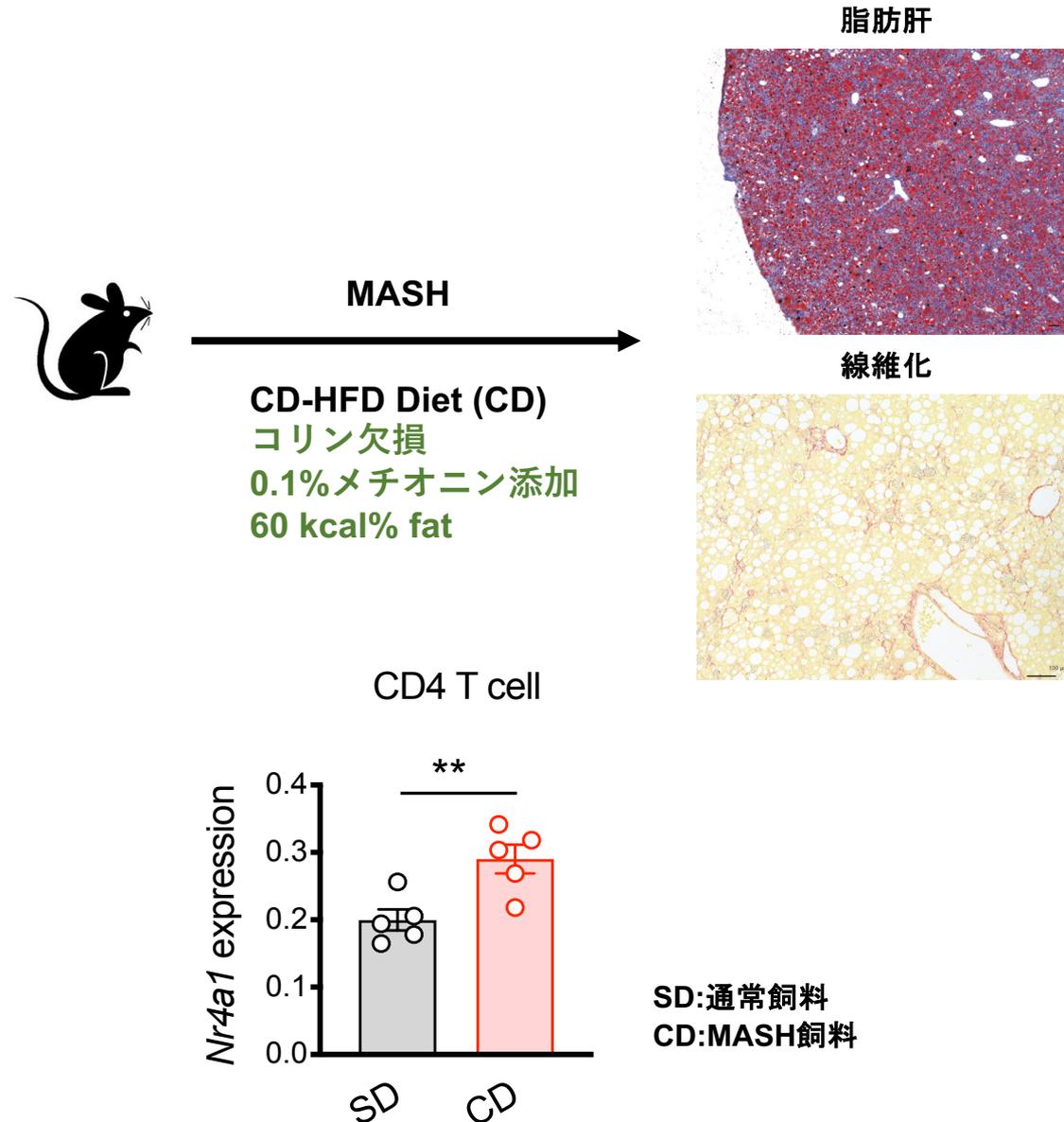
Nr4aファミリーは3つの似た分子で構成されている



Nr4aはT細胞で免疫活性化遺伝子の発現を抑制し、免疫寛容に関わる遺伝子の発現を促進する。

T細胞のNr4aはMASHの病態形成に関与している？

# 食餌によるMASHの誘導（マウスモデル）



MASHのT細胞でNr4aの遺伝子発現が上昇する

# T細胞のNr4aがMASHに及ぼす影響を検討

野生型 (WT)



T細胞特異的  
Nr4a1/Nr4a2欠損  
(dKO)



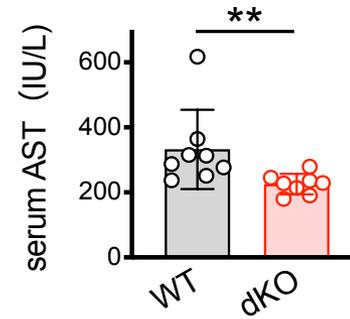
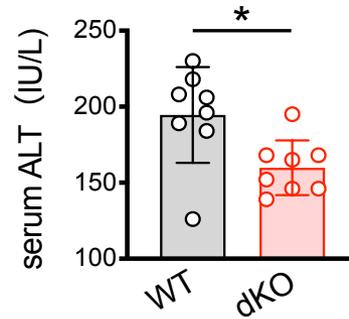
給餌によるMASHの誘導



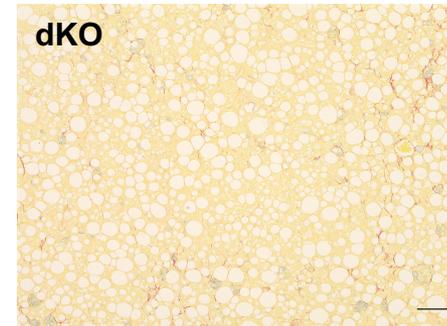
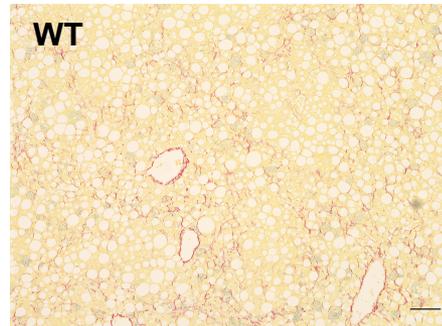
CD-HFD Diet (CD)  
choline-deficient  
0.1% methionine  
60 kcal% fat

肝機能  
線維化

肝機能



線維化



T細胞でNr4a1/Nr4a2をなくすとMASHが抑制される

# 細胞レベルでのメカニズムは?

野生型 (WT)



T細胞特異的  
Nr4a1/Nr4a2欠損  
(dKO)

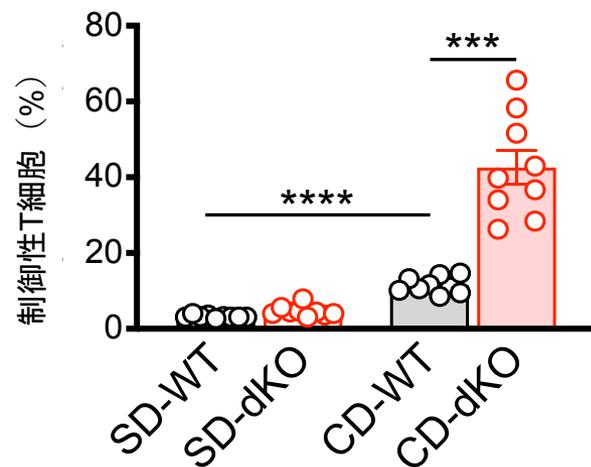
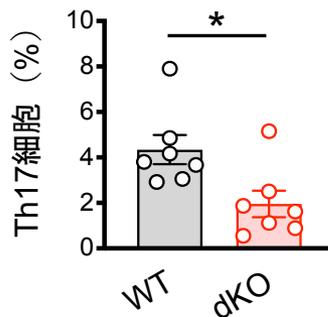
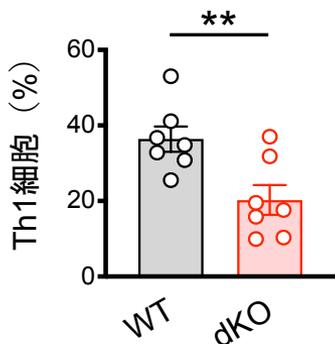
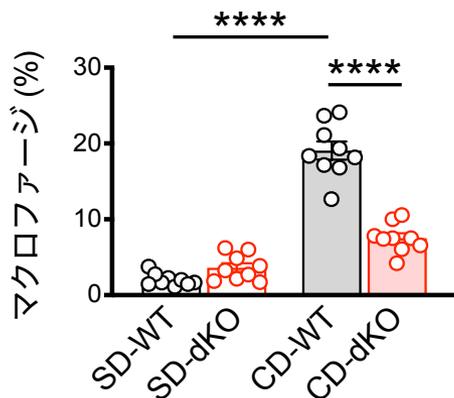


給餌によるMASHの誘導



CD-HFD Diet (CD)  
choline-deficient  
0.1% methionine  
60 kcal% fat

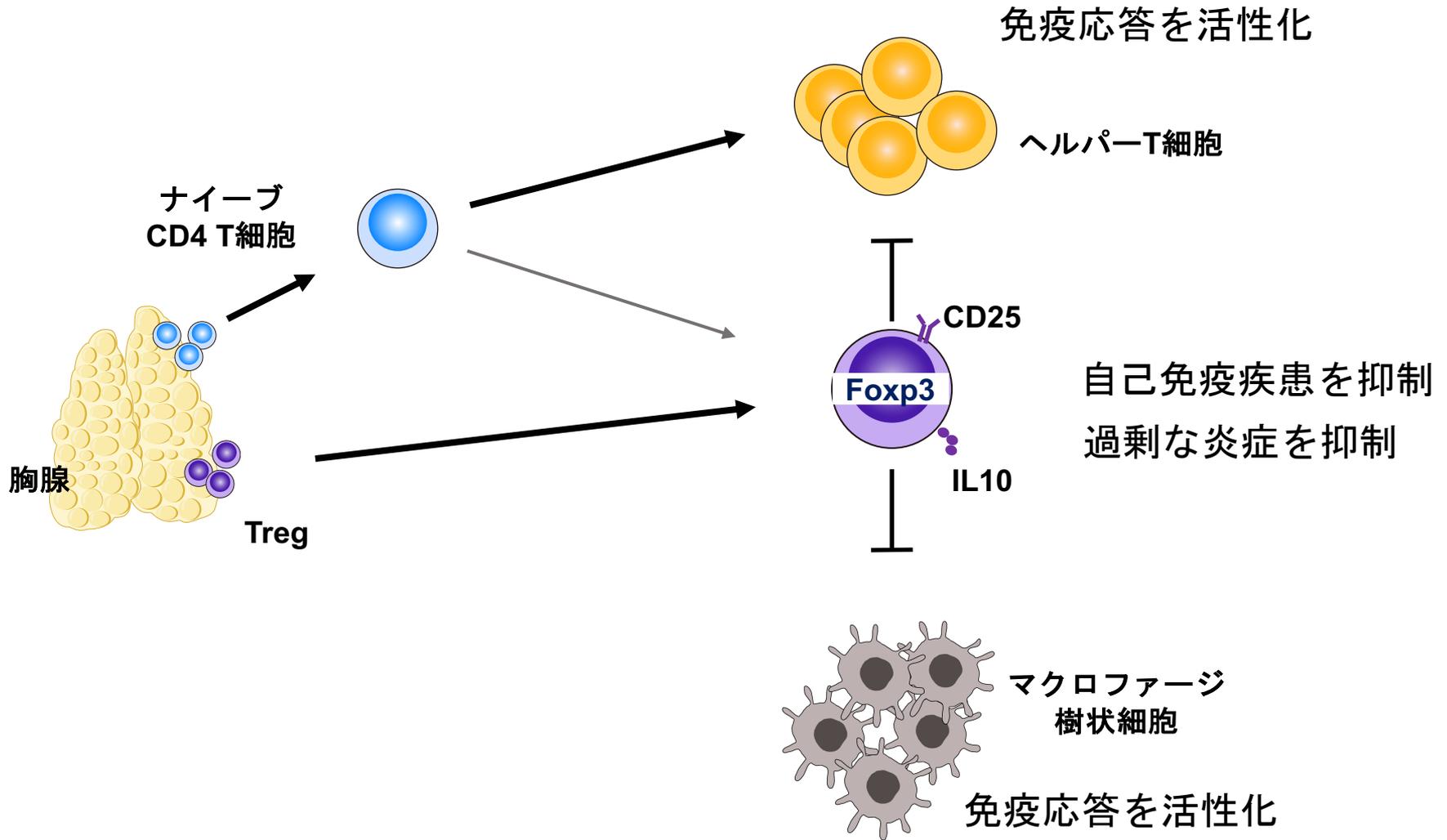
肝臓内の免疫細胞の分布  
(フローサイトメトリー)



制御性T細胞 (Treg) が増加

炎症を促進する免疫細胞が減少

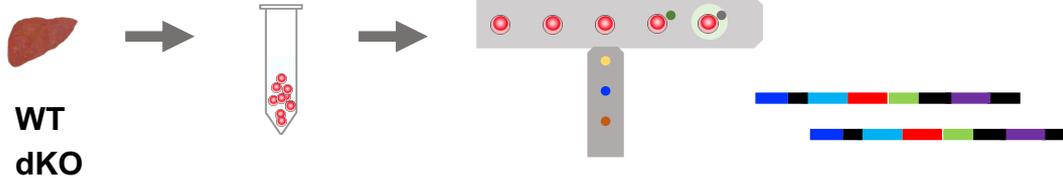
# 制御性T細胞（Regulatory T: Treg）は免疫抑制細胞



# 1細胞RNAシーケンス解析=遺伝子の発現を細胞ごとに測定

CD4 T細胞の単離

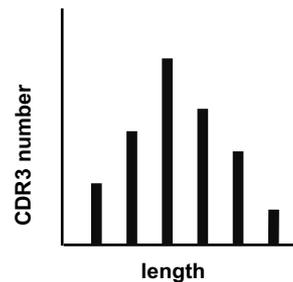
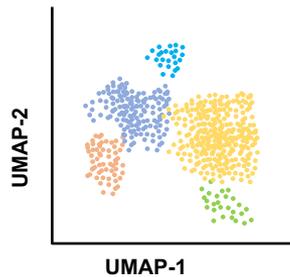
測定



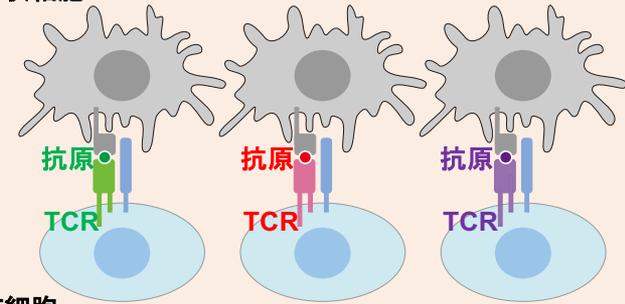
データの解析

1. CD4 T細胞の遺伝子発現

2. TCR配列の特定



樹状細胞

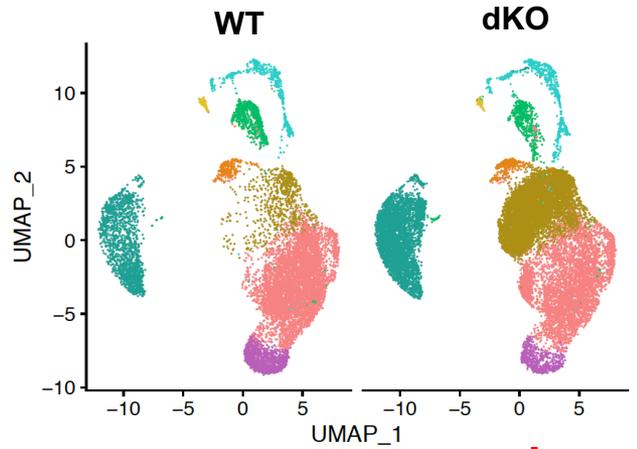
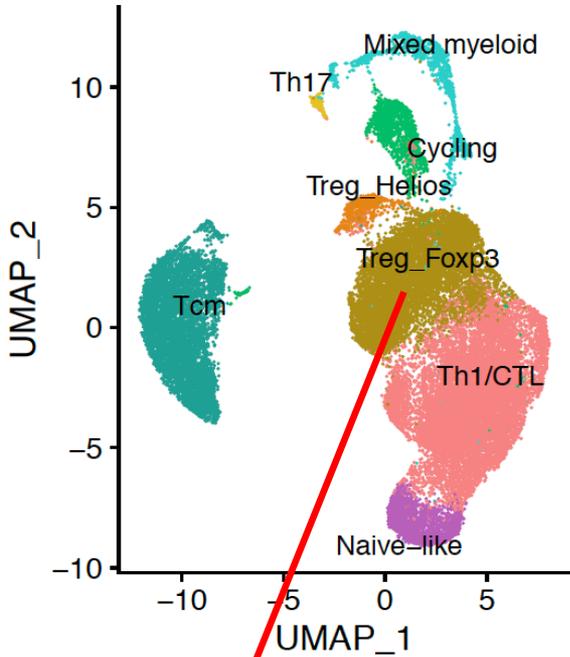


T細胞

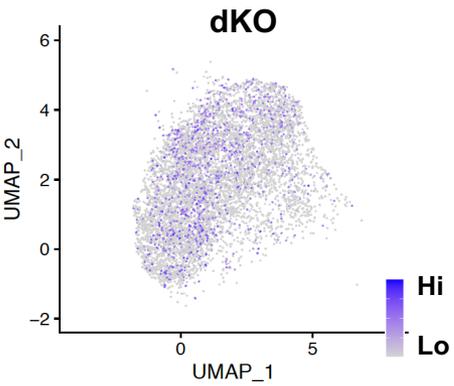
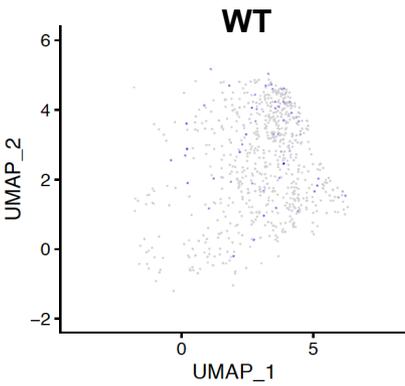
各々のT細胞は異なる抗原を認識するTCRを持つ

2つの解析を統合し、特定のクローンについての遺伝子発現情報を得る

# 1細胞RNAシーケンス解析から明らかになったこと



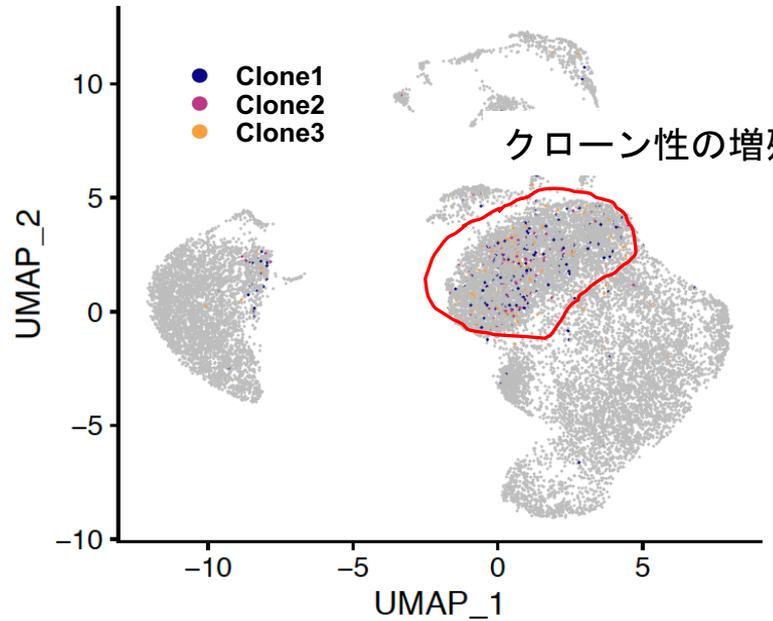
1110



dKO

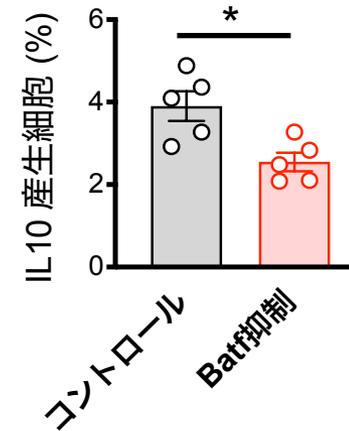
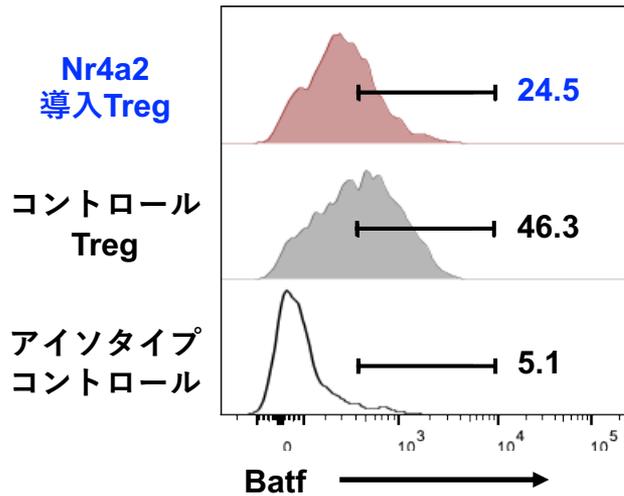
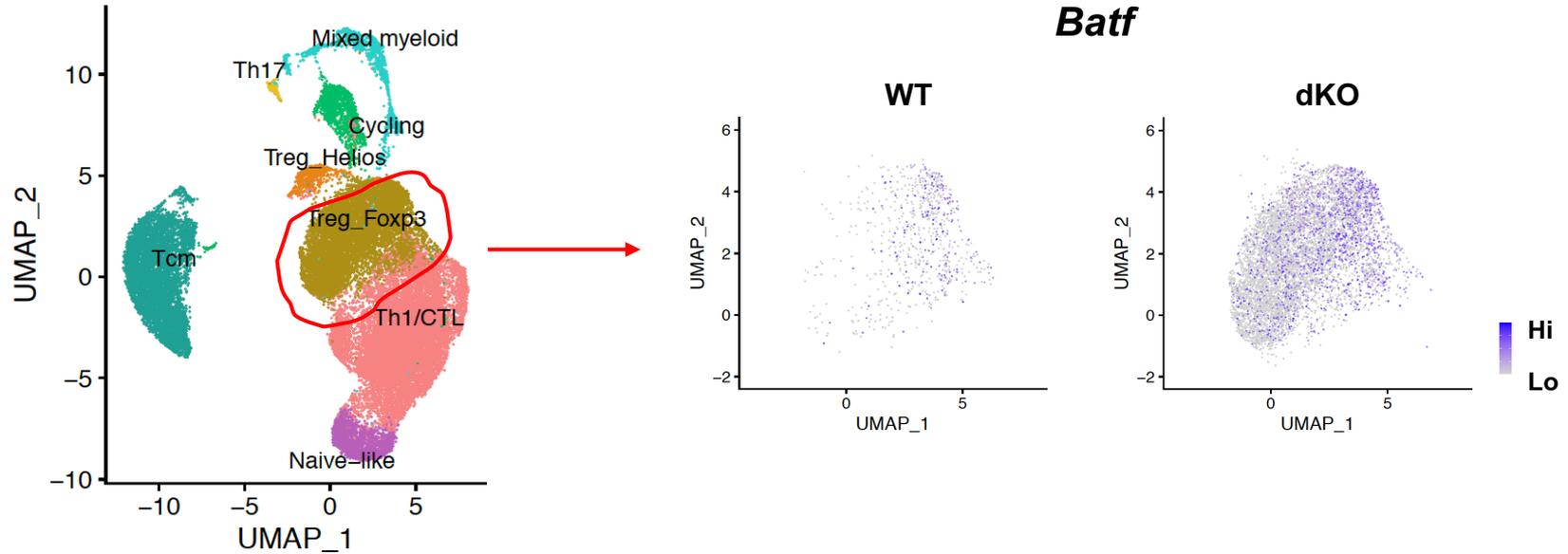
- Clone1
- Clone2
- Clone3

クローン性の増殖



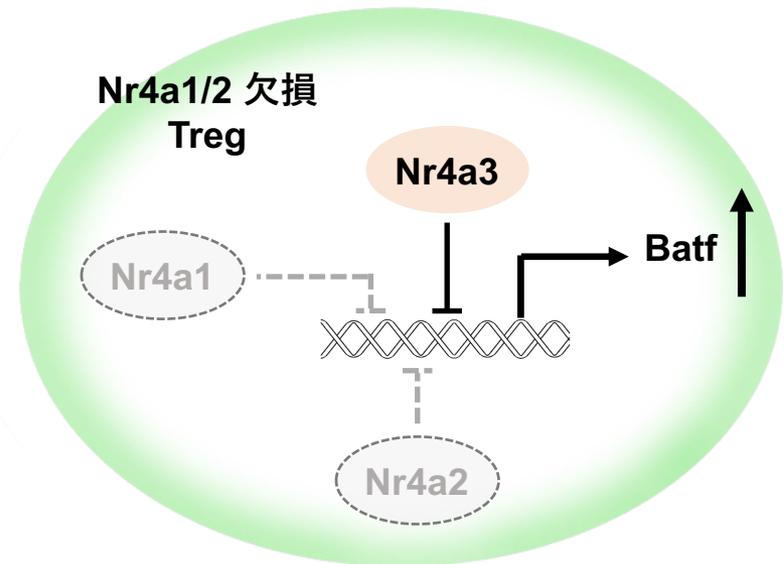
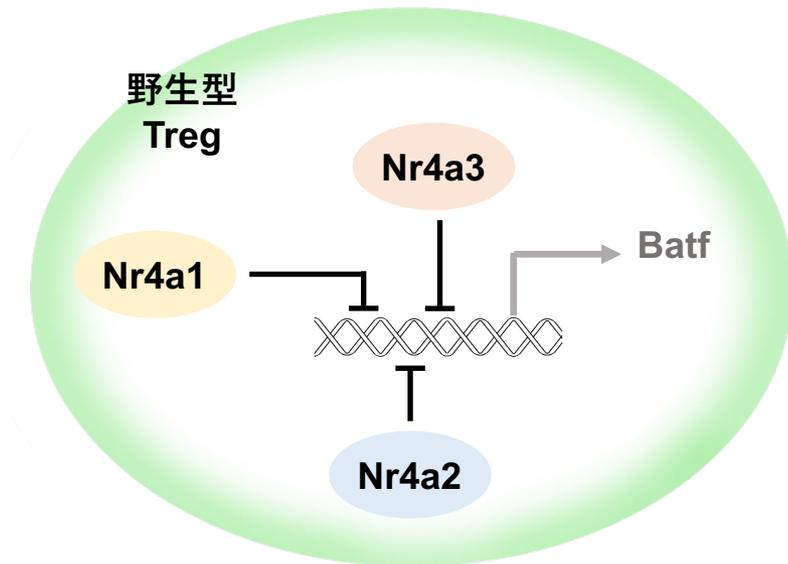
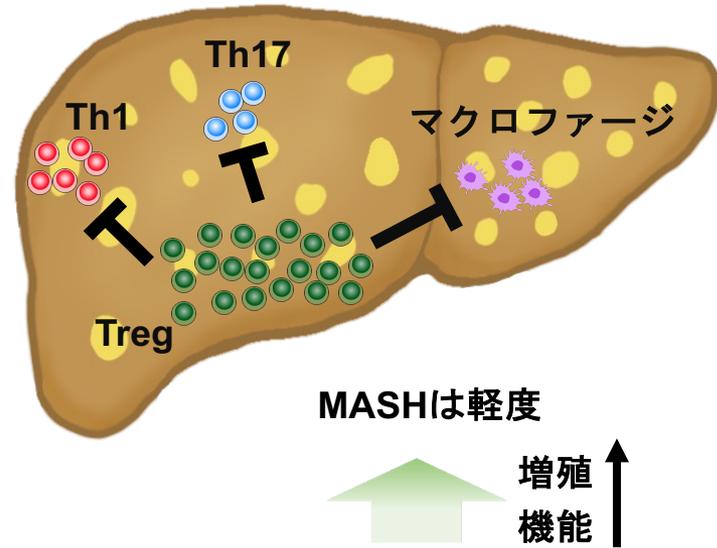
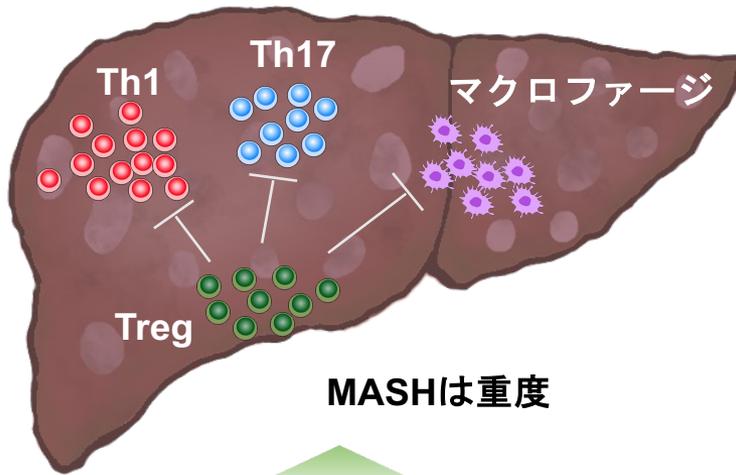
dKOマウスの肝臓ではTregの増殖や機能が促進される

# Nr4aによる制御メカニズムを解析



Nr4aは転写因子Batfを介してTregを制御する

# 本研究のまとめ



T細胞を標的とした新規MASH治療法の開発へ