九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Exercise changes the intrahepatic immune cell profile and inhibits the progression of nonalcoholic steatohepatitis in a mouse model

筒井, 由梨子

https://hdl.handle.net/2324/7165094

出版情報：Kyushu University, 2023, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives International

氏　名：　筒井　由梨子

論文名：　Exercise changes the intrahepatic immune cell profile and inhibits the progression of nonalcoholic steatohepatitis in a mouse model

（NASHモデルマウスにおける運動による肝内免疫細胞動態の変化とNASHの進行抑制）

区　分：　甲

論　文　内　容　の　要　旨

【背景】非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は、慢性肝疾患の原因としてより一般的になっており、肝硬変や肝細胞癌に進行する可能性もある。運動は、急性肝炎時の炎症を抑制することが報告されているが、慢性肝疾患の進行に対して運動が及ぼす影響はまだ明らかになっていない。ここで、我々はNASHモデルマウスを用いて、疾患の進行と肝内免疫細胞動態に対して運動が及ぼす影響を検討した。

【方法】マウスは2つの対照群(通常食)と2つのNASH群(西洋食＋低用量の四塩化炭素を腹腔内注射)の4群に分類した。対照群とNASH群のうちそれぞれ1群ずつを非運動群とし、残りの1群ずつを運動群として、1日60分、週5日のトレッドミル運動を12週間施行した。その後、全てのマウスの肝組織形態、脂肪肝、炎症、線維化を評価し、肝臓・脂肪組織・骨格筋における代謝や炎症に関連する遺伝子の発現や、肝内免疫細胞の組成を解析した。

【結果】通常食のマウスと比較して、NASHマウスでは脂肪肝や炎症、線維化が亢進し、肝内の脂質生成や炎症に関連する遺伝子の発現が上昇、かつ肝内の$F4/80^{int}CD11b^{hi}$の骨髄由来マクロファージや$PD\text{-}1^{+}$ $CD8^{+}$ T細胞の割合が増加した。骨髄由来マクロファージや$PD\text{-}1^{+}$ $CD8^{+}$ T細胞の割合は、脂肪肝や炎症、線維化と正の相関関係にあった。運動は、NASHに起因する脂肪肝や炎症、線維化を抑制し、肝内の代謝関連遺伝子や炎症性サイトカインの発現を変化させ、更に骨髄由来マクロファージや$PD\text{-}1^{+}$ $CD8^{+}$ T細胞の蓄積をも抑制した。加えて、運動によって筋肉における発現が上昇するIL-15を欠損させると、NASHの病態が進行することを示した。

【結論】NASHモデルマウスにおいて、運動は肝内の免疫細胞動態を変化させ、病態進行を抑制させた。