

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

(別紙様式2)

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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 小川 佳宏 副査 九州大学生体防御医学研究所 教授 鈴木 淳史 副査 九州大学生体防御医学研究所 教授 澤 新一郎

論文審査の結果の要旨

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増加しており、肝硬変や肝細胞癌に進行する可能性がある。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する影響は不明である。申請者らはNASHモデルマウスを用いて、NASH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。

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の注射)の4群に分類した。対照群とNASH群のうち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。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。

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、肝内のF4/80^{int}CD11b^{hi}の骨髄由来マクロファージやPD-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-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、骨髄由来マクロファージやPD-1⁺ CD8⁺ T細胞の蓄積を抑制した。運動により骨格筋において発現が上昇するIL-15を欠損させると、NASHの病態が進行することが明らかになった。

以上のように、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。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。