

II-8 非アルコール性脂肪性肝疾患の病態における
melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5)の関与

○川口章吾¹⁾ 丁 江麗¹⁾ 唐沢貴生¹⁾ 瀬谷和彦¹⁾ 櫻庭裕丈²⁾
福田眞作²⁾ 今泉忠淳¹⁾

(弘前大学大学院医学研究科 脳血管病態学講座¹⁾ 同 消化器血液
内科学講座²⁾)

【背景と目的】非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の病態は過栄養に伴う肝細胞障害と慢性炎症である。細胞内に局在する二本鎖 RNA レセプター melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5)は、主にウイルス感染時に機能する分子であるが、自己免疫性疾患など非感染性疾患においても病態形成に関与することが報告されている。現在までのところ NAFLD の病態への関与は不明であり、これを明らかにすることを目的として検討を行った。

【方法】NAFLD 患者 11 例の肝生検標本を用いて、MDA5 発現を蛍光免疫染色により解析した。既存の肝疾患のない症例で、転移性肝腫瘍の精査のため肝生検が施行された 8 例(男性 5 例、女性 3 例)をコントロールとして使用とした。また、コリン欠乏高脂肪食により飼育したモデルマウス(NASH マウス)を用いて、食餌開始 1、3、6 週後に解剖し、肝組織を採取した。MDA5 発現を定量 PCR で解析し、通常飼料で飼育したコントロールマウス(NC 群)と比較検討した。

【結果】NAFLD 患者 11 例中 MDA5 陽性細胞を認めた症例は 8 例であった。一方、コントロールでは 8 例中 2 例のみであり、NAFLD では MDA5 陽性細胞を認める症例が有意に多かった。MDA5 は CD68、CD11b と共発現しており、実質細胞ではなく遊走するマクロファージ(Mφ)に発現しているものと考えられた。NASH マウスではコリン欠乏高脂肪食開始 1 週後から MDA5 発現が有意に増加していた。TNF-αなどの炎症性サイトカイン発現は 1 週時点では発現の増加はなく、炎症が顕在化する前から発現亢進していた。

【考察】NAFLD ではアディポカインの産生亢進と消化管からの腸内細菌抗原の流入によって肝内の自然免疫系が活性化されることが病態形成の中心である。活性化 Mφはこの炎症病態の形成に重要な役割を有している。肝内の Mφは組織常在性の Kupffer 細胞と単球由来 Mφが存在しているが、CD11b⁺ Mφは後者の炎症時に肝内に誘導され炎症性サイトカインを高産生する分画である。本研究において、MDA5 は CD11b⁺ Mφに発現が認められ、さらに NASH の炎症が顕在化する前のタイミングで発現が亢進していたことから、NASH の病態の初期から関与しているものと考えられた。

【結語】NAFLD の肝組織において肝内の Mφに MDA5 発現を認めた。MDA5 は NASH 発症の炎症病態の形成に関与している可能性が示唆された。