

肝免疫系細胞における脂質代謝及び自然免疫調節機構に対する 核内受容体 LXR の影響

梅田 (遠藤) 香織¹⁾, 中島弘幸²⁾, 関 修司²⁾, 槇島 誠¹⁾

Effects of liver X receptor on regulation of lipid metabolism and innate immune responses in hepatic mononuclear cells

Kaori ENDO-UMEDA¹⁾, Hiroyuki NAKASHIMA²⁾, Shuhji SEKI²⁾, Makoto MAKISHIMA¹⁾

要旨

Liver X receptor (LXR) は生体内でコレステロール代謝調節センサーとして働く一方、マクロファージでは抗炎症分子として機能することが知られているが、体内に常在する免疫細胞における LXR の詳細な役割は明らかではない。そこで、本研究では LXR が主に発現、機能する肝臓での免疫細胞における LXR の機能について検討した。野生型と LXR 欠損マウスから肝免疫細胞を単離し、細胞組成およびエンドトキシンに対する応答性を比較したところ、欠損マウスでは炎症性マクロファージが増加し、それに相関して炎症性サイトカイン産生能も増加していることが明らかとなった。以上の結果から、LXR は動脈硬化等の代謝疾患のみならず、免疫疾患の治療薬の標的分子となりうる可能性が示唆された。

1. はじめに

核内受容体 LXR はリガンド依存性転写因子であり、LXR α と LXR β の 2 種類のアイソフォームが存在する。LXR α は主に肝臓、脂肪組織、腎臓、腸管、マクロファージに発現するのに対し、LXR β は全身に発現している。LXR はコレステロールの代謝産物であるオキシステロールをリガンドとして認識し、脂質代謝関連遺伝子群の発現を制御することで体内のコレステロール恒常性を維持している。また近年、マクロファージの LXR が NF- κ B の転写活性を直接抑制するメカニズムを介して炎症反応を抑制することが報告され¹⁾、LXR は脂質代謝のみならず自然免疫制御機構にも関与することが示された。しかし、体内に常在する免疫細胞における LXR の役割は未だ明らかではない。

本研究では、免疫細胞が豊富に存在し、かつ LXR が高発現する肝臓に着目し、野生型および LXR α / β 欠損マウスを用い、肝臓免疫細胞における LXR の機能を比較検討した。

2. 対象ならびに方法

野生型または LXR α / β 欠損マウスの肝臓から、非実質細胞をコラゲナーゼ消化及びパーコール密度勾配分離法を用いて単離した。単離した細胞は FITC 標識抗マウス F4/80 抗体、PE-Cy5 標識抗マウス CD11b 抗体を用いて染色し、フローサイトメトリーを用いて細胞分布を分析した。次に、野生型または LXR α / β 欠損マウスから単離した肝免疫細胞を培養し、リポ多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) で 3 時間刺激後 RNA を抽出し、リアルタイム PCR 法を用いて炎症性サイトカイン発現を評価した。

3. 結果と考察

野生型と比較した結果、LXR α / β 欠損マウスにおいて総免疫細胞数が約 2 倍増加していた (図 A)。また、各免疫細胞の組成を分析したところ、炎症応答時に多くのサイトカインを産生する F4/80 陽性 CD11b 陽性 Kupffer 細胞の割合が増加していた (図 B)。次に、単離した肝免疫細胞を LPS で刺激したところ、

1) 日本大学医学部生体機能医学系生化学分野
2) 防衛医科大学校免疫・微生物学
梅田 (遠藤) 香織: umeda.kaori@nihon-u.ac.jp

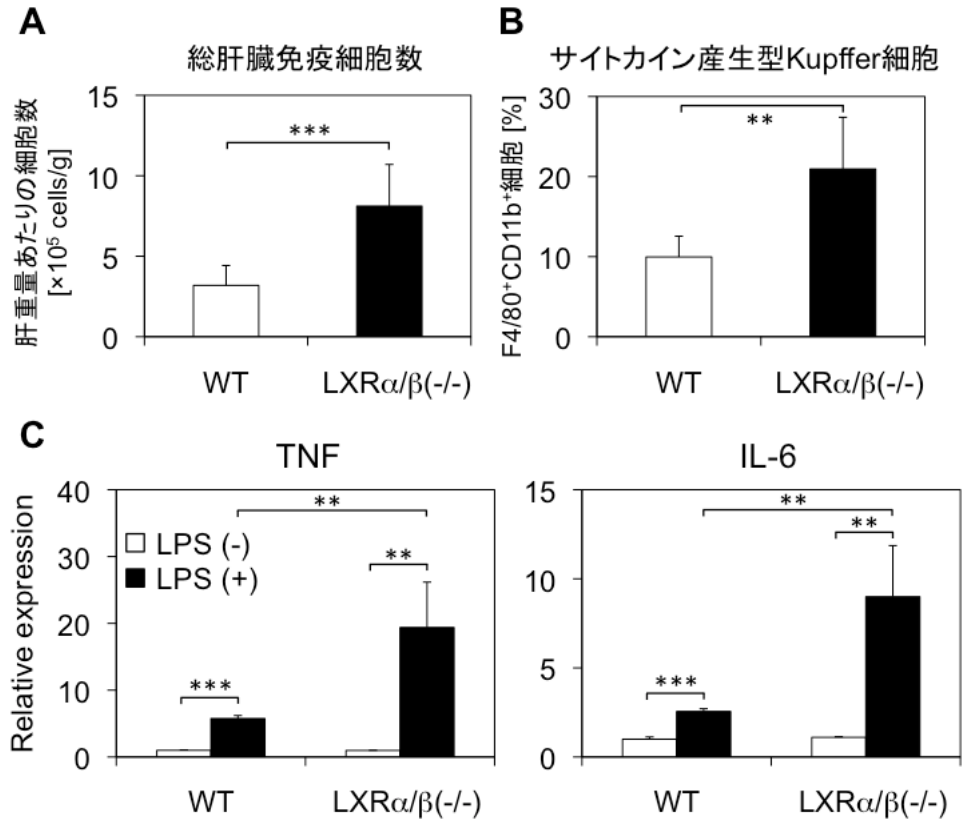


図 野生型 (WT) および LXR α/β 欠損 (LXR α/β (-/-)) マウス由来肝臓免疫細胞の比較. A, 肝重量あたりの総肝臓免疫細胞数. B, F4/80 陽性 CD11b 陽性細胞数. C, LPS 刺激による炎症性サイトカイン (TNF, IL-6) 産生能の評価. *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$.

野生型と比較して LXR α/β 欠損において TNF, IL-6 の炎症性サイトカイン発現量が顕著に増加した (図 C)。

以上のことから, LXR は, 肝臓免疫細胞において細胞分布および炎症応答反応に影響を及ぼすことが示唆された。近年, 著者らは抗炎症作用特異的 LXR リガンドを開発した²⁾。今後はこのリガンドを用いて肝障害における薬理効果を検討し, LXR が免疫疾患の治療標的となりうる可能性を模索していく予定である。

引用文献

- 1) Joseph SB, Castrillo A, Laffitte BA, Mangelsdorf DJ, and Tontonoz P. (2003) Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nat. Med.* 9, 213-219.
- 2) Aoyama A, Endo-Umeda K, Kishida K, Ohgane K, Noguchi-Yachide T, Aoyama H, Ishikawa M, Miyachi H, Makishima M, and Hashimoto Y. (2012) Design, synthesis, and biological evaluation of novel transrepression-selective liver X receptor (LXR) ligands with 5,11-dihydro-5-methyl-11-methylene-6H-dibenz[b,e]azepin-6-one skeleton. *J. Med. Chem.* 55, 7360-7377.