



肝硬変に対する新規自己マクロファージ療法に関する研究開発

～肝移植を補完する新たな治療方法の提案～

ポイント

- ・IL-34+IL-4 誘導マクロファージの肝線維化抑制能力を発見。
- ・メカニズムの一端として細胞傷害性 T 細胞の増殖抑制、肝星細胞の制御を解明。
- ・肝移植を補完する肝硬変の新規治療法の確立に期待。

概要

北海道大学遺伝子病制御研究所の五十嵐佑一学術研究員、清野研一郎教授らは、株式会社メディネット、かずさ DNA 研究所との共同研究により、新しい方法で誘導した自己マクロファージ*1が肝線維化の抑制、改善効果を示すことを明らかにし、そのメカニズムの一端を解明しました。

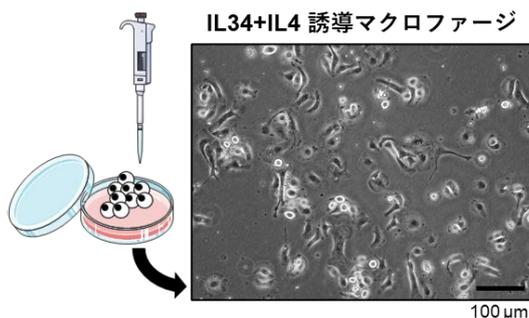
重度の肝硬変は肝移植による治療が一般的ですが、臓器移植ドナーが不足しており、移植できたとしても生涯にわたる免疫抑制剤の服用が必要になるなど、種々の問題点が残っています。これまでの研究により、患者本人の免疫細胞の一つであるマクロファージを活用することで、肝硬変を抑制・改善できることが分かってきました。

本研究では、比較的新しいサイトカイン*2である IL-34*3 と IL-4*4 を組み合わせて誘導したマクロファージが、肝硬変の病態の本体である肝線維化を効果的に抑制することを発見しました。

IL-34+IL-4 誘導マクロファージは、急性、慢性いずれのマウス肝炎モデルにおいても肝線維化を抑制し、原因タンパク質であるコラーゲンの沈着を抑えるほか、肝実質の中で死んでいく細胞を減少させることが分かりました。さらに、肝臓組織中の細胞傷害性 T 細胞の数を減少させる免疫抑制的な効果を有することも明らかとなり、その機序として PD-1 シグナルを介して T 細胞の増殖を抑えることを突き止めました。これら IL-34+IL-4 誘導マクロファージの性質は、ヒト細胞においても示されることを証明し、本研究成果が今後ヒト肝硬変患者さんへ臨床応用される可能性を示しました。

これらの研究成果は、今後の科学研究における自己細胞療法の開発にとって有益な情報を提供するとともに、さらなる作用機序の解明が肝硬変治療をより発展させる展望を提示します。

なお、本研究成果は、日本時間 2025 年 1 月 24 日（金）公開の Inflammation and Regeneration 誌に掲載されました。



骨髄や血液に由来する単球細胞にIL-34とIL-4を作用させることで、肝臓の線維化を抑制し、細胞傷害性T細胞を減少させる免疫抑制的なマクロファージを誘導することができる。

【背景】

肥満やアルコールの過剰摂取などにより肝臓で炎症が起きると、肝臓組織に線維タンパク質が沈着する肝線維化が引き起こされます。重度に進行すると、原因を解消しても不可逆的に組織が線維に置き換わる非代償性肝硬変へと進行していきます。

非代償性肝硬変では現在、肝移植が唯一の治療法とされていますが、わが国においてはドナー登録者の不足に起因する移植臓器確保の難しさが課題とされてきました。さらには、臓器移植が達成された場合においても、生涯にわたり免疫抑制剤を服用する必要があるため、臓器移植に代わる治療方法の開発が望まれていました。

そこで研究グループは、免疫抑制機能を発揮させるサイトカインである IL-34 と IL-4 を用いて、血液中の細胞から線維タンパク質分解作用を持つマクロファージを分化させ、患者さん自身の体内に再投与する自己マクロファージ療法の開発を企図しました。

【研究手法】

マウスの骨髄からマクロファージの元となる単球細胞を採取し、IL-34 と IL-4 を含む培養液で培養することでマクロファージを分化誘導しました。この IL34+IL4 誘導マクロファージについて、遺伝子や分子の発現を解析し、免疫抑制性・組織修復性マクロファージの特徴を示すかどうか確認しました。

さらに IL34+IL4 誘導マクロファージを、薬剤などで肝臓炎症を起こし肝臓の線維化を誘発させたマウスへ尾静脈から投与することで、治療効果を解析しました。治療後 4 週間経過したマウスの肝臓を採取して線維化した領域を評価するほか、線維化に関与する重要なタンパク質の発現を比較しました。加えて、メカニズムの解析として細胞傷害性を持つ T 細胞に対する効果を確認しました。

【研究成果】

単球細胞から誘導されるマクロファージには、炎症促進的な M1 型と免疫抑制的な M2 型が存在することが知られていました。そこで IL34+IL4 誘導マクロファージの遺伝子発現を確認したところ、研究グループの期待通り、M2 型マクロファージを特徴づける免疫抑制性の分子の遺伝子発現が亢進していました。さらに、線維タンパク質を分解する酵素の遺伝子発現も顕著に増加していたほか、肝臓組織の修復に寄与する遺伝子の発現も増加していることが明らかになりました（図 1）。

さらに、肝線維化を誘発したマウスへの治療効果を確認したところ、肝臓に沈着した線維の面積が明らかに減少していることが認められただけでなく、線維を分泌する肝星細胞の活性化指標が抑えられることが明らかとなりました。このメカニズムを解明するため、肝星細胞を刺激する細胞傷害性 T 細胞と IL34+IL4 誘導マクロファージを共培養したところ、PD-1 シグナルを介して T 細胞の増殖を抑える効果が認められたうえ、肝臓組織中でも T 細胞の数が減少していることが確認されました。

そして、これらのマクロファージの性質について、ヒト由来の細胞においても同様の性質を持つことが明らかになりました。

【今後への期待】

本研究では、自己の細胞に由来する免疫抑制性のマクロファージによって肝臓の炎症を抑え、肝臓の線維化を抑えることが可能であると明らかにしました。今後、メカニズムの解明が進むことで、免疫抑制性マクロファージの体内での働きが判明し、線維化を治療できる臓器の拡大が見込まれます。

【謝辞】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（24fk0210117h0003）、北海道大学共同研究拠点（細菌やウイルスの持続性感染により発生する感染癌の先端的研究拠点）、北海道大学フォトエキサイトニクス研究拠点、全国 B 型肝炎訴訟北海道弁護士オレンジ基金、株式会社メディネット、かずさ DNA 研究所の支援のもと実施されました。

論文情報

論文名 Amelioration of liver fibrosis with autologous macrophages induced by IL-34-based condition (IL-34 に基づく条件下で誘導された自己マクロファージによる肝線維化の改善)
著者名 五十嵐佑一¹、和田はるか¹、武藤真人²、曾根涼平²、長谷川嘉則³、清野研一郎¹（¹北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野、²株式会社メディネット、³かずさ DNA 研究所ゲノム事業推進部）
雑誌名 Inflammation and Regeneration（日本炎症・再生医学会の学会誌）
DOI 10.1186/s41232-025-00364-7
公表日 2025 年 1 月 24 日（金）（オンライン公開）

【参考図】

自己マクロファージ治療による肝線維化面積の減少

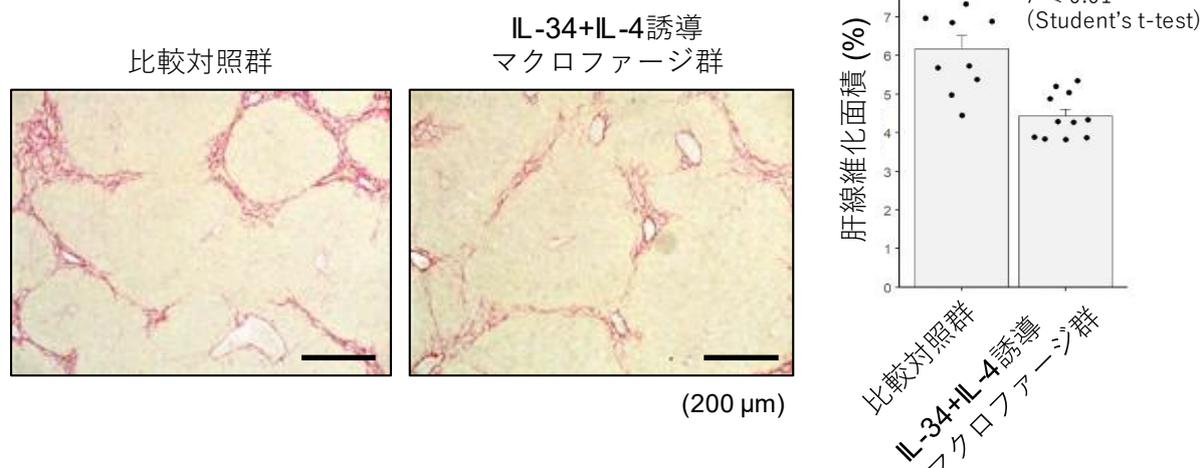


図 1. 自己マクロファージ治療による肝線維化面積の減少。比較対照群と比べて、IL-34+IL-4 により自身の細胞から誘導されたマクロファージを投与した群は肝臓の線維化面積が減少した。

** $P < 0.01$ (Student's t-test)

【用語解説】

- *1 マクロファージ … 病原体や死んだ細胞のごみを処理する免疫細胞。
- *2 サイトカイン … 細胞外へ分泌される生理活性物質のこと。細胞間相互作用に関与し、周囲の細胞へ影響する。
- *3 IL-34 … インターロイキン 34 のこと。サイトカインの一つであり、マクロファージの分化に寄与する。
- *4 IL-4 … インターロイキン 4 のこと。サイトカインの一つであり、アレルギーや抗感染症作用などと同時に、マクロファージを免疫抑制性の M2 型に分極させる。