



Title	Activation of the Integrin α V-YAP-CTGF Axis in Liver Sinusoidal Endothelial Cells Promotes Liver Fibrogenesis, Leading to Portal Hypertension and Liver Carcinogenesis in Congestive Hepatopathy
Author(s)	加藤, 聖也
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105301
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	加藤 聖也
論文題名 Title	Activation of the Integrin α V-YAP-CTGF Axis in Liver Sinusoidal Endothelial Cells Promotes Liver Fibrogenesis, Leading to Portal Hypertension and Liver Carcinogenesis in Congestive Hepatopathy (うっ血性肝障害において、肝類洞内皮細胞における integrin α V-YAP-CTGF軸の活性化は肝線維化を促進し、門脈圧亢進・肝発癌に寄与する)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕 Fontan関連肝疾患 (FALD)、右心不全、Budd-Chiari症候群などの病態では、慢性の肝うっ血により肝線維化や肝発癌をきたすことが知られているが、詳細な肝病態進展機序は不明である。肝類洞壁を構成する肝特異的な内皮細胞である肝類洞内皮細胞 (LSEC) に着目し、この機序を解明することを目的とした。	
〔方法 (Methods)〕 うっ血肝モデルとして部分的下大静脈結紮術 (partial IVC ligation: pIVCL) マウスを作製し、シングルセル解析により LSEC における遺伝子発現を検討した。マウス LSEC および ヒト肝内皮細胞株 TMNK-1 に対し静水圧負荷培養を行った。FALD 肝および正常肝に対し、シングルセル解析および CosMx Spatial Molecular Imager を用いた空間トランスクリプトーム解析を行った。	
〔成績(Results)〕 このうっ血肝モデルマウスでは、手術後2週で門脈圧亢進を認め、血清ALT値に差は認めず、経過とともに肝線維化が進展し、手術後48週で半数に肝腫瘍形成を認めた。pIVCLマウスの肝を用いたシングルセル解析では、LSECの中でも特に中心静脈周囲のLSECにおいてインテグリンシグナルの活性化、物理的シグナルの細胞内伝達に重要な YAP/TAZ の活性化を認め、最も発現が上昇した遺伝子は結合組織増殖因子 (connective tissue growth factor; CTGF) であった。内皮細胞特異的 CTGF 欠損マウスに pIVCL を施行すると、野生型と比較し肝組織切片のシリウスレッド染色・ α SMA 染色・IV型コラーゲン染色陽性領域の減少を認め、肝線維化・門脈圧亢進は軽減し、手術後48週の肝腫瘍形成率も減少したことから、LSEC由来のCTGFがpIVCLによる肝病態進展に重要な分子であることが明らかとなった。肝うっ血による類洞の圧負荷を模倣した静水圧負荷培養により、マウスLSECではYAP/TAZ依存的にCtgfやCol4a1の発現が上昇した。ヒト肝内皮細胞株TMNK-1では静水圧負荷培養によりYAPが活性化しCTGF発現が上昇したが、siRNAによるYAP/TAZの抑制やYAP阻害剤により、TMNK-1のCTGF発現上昇は抑制された。integrin α V阻害剤により、静水圧負荷によるTMNK-1のYAPの活性化およびCTGFの発現上昇は抑制された。CRISPR-Cas9システムによりCTGFを欠損させたTMNK-1にリコンビナントCTGFを添加すると、integrin α Vを介してYAPが活性化しCOL4A1の上昇を認めたことから、CTGFはLSEC自身にも作用しYAPを活性化させるポジティブフィードバック機構を有すると考えられた。ヒト肝星細胞株LX-2とTMNK-1を静水圧負荷刺激下で共培養を行うと、LX-2におけるコラーゲン発現が上昇したが、TMNK-1のCTGFを欠損させることでコラーゲンの発現上昇は抑制された。野生型マウスにpIVCLを施行し integrin α V阻害剤 (CWHM-12) を投与すると、コントロール群 (DMSO投与群) と比較しLSECではYAPの活性化が抑制され、肝組織切片のシリウスレッド染色・ α SMA 染色・IV型コラーゲン染色陽性領域の減少を認め、肝線維化・門脈圧亢進は軽減した。FALD患者の肝組織を用いたシングルセル解析では、内皮細胞でYAPの活性化やCTGFの発現上昇を認め、基底膜構成要素を介して他細胞種との相互作用が増強していた。空間トランスクリプトーム解析では、FALD肝で中心静脈周囲のLSECにおけるYAPの活性化やCTGFおよびIV型コラーゲンの高発現を認めた。FALD肝では、線維化が軽度な領域 (類洞壁線維化領域) においても中心静脈周囲のLSECでCTGFの高発現が認められ、CTGFがうっ血性肝障害の病態形成に関与している可能性が示唆された。	
〔総 括(Conclusion)〕 うっ血性肝障害において、肝類洞内皮細胞における integrin α V-YAP-CTGF 軸の活性化は肝線維化を促進し、門脈圧亢進・肝発癌に寄与する。LSEC の integrin α V や CTGF の阻害、YAP 活性化の制御は、うっ血性肝障害に対する新たな治療戦略となる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 加藤 聖也				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	山本 浩一	山本 浩一
	副 査	大阪大学教授	坂田 泰史	坂田 泰史
	副 査	大阪大学教授	森井 英一	森井 英一

論文審査の結果の要旨

先天性の単心室症に対するフォンタン手術後では、慢性的な肝臓のうっ血により肝線維化が進展し、若年で肝硬変や肝癌発症に至る症例が存在する(フォンタン関連肝疾患:FALD)。本研究では、うっ血肝モデルマウスを用いたシングルセル解析・肝類洞内皮細胞の圧負荷培養・ノックアウトマウスの解析や治療実験などの多角的なアプローチにより、肝類洞内皮細胞のインテグリン α Vを介したYAPの活性化やCTGFの発現上昇が、うっ血性肝障害における肝線維化進展や肝癌発症に重要であることを解明した。さらに、FALDの臨床検体を用いたシングルセル解析や空間トランスクリプトーム解析により、同様の事象がヒトでも起こっている可能性が示唆された。現状で有効な治療法が存在しないうっ血性肝障害に対し、肝類洞内皮細胞のインテグリン α VやYAP、CTGFの阻害・抑制が治療戦略となる可能性が示唆され、実臨床への応用が期待されることから、学位に値するものと認める。