



Title	Liver Sinusoidal Endothelial Cells Promote Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis Progression via Interleukin-1R1-mediated Chemokine Production Induced by Macrophage-derived Interleukin-1 β
Author(s)	福本, 賢二
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105703
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

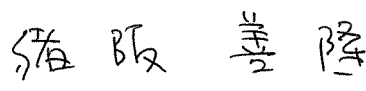
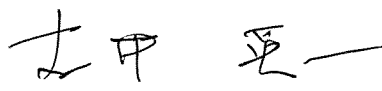
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	福本 賢二
論文題名 Title	Liver Sinusoidal Endothelial Cells Promote Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis Progression via Interleukin-1R1-mediated Chemokine Production Induced by Macrophage-derived Interleukin-1β (マクロファージ由来のIL-1βは肝類洞内皮細胞のIL-1R1を介した炎症性ケモカイン産生によりMASH病態を促進させる)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 IL-1βは肝炎における重要な炎症性サイトカインであるが、代謝機能障害関連脂肪性肝炎（metabolic dysfunction-associated steatohepatitis：MASH）における役割、特にマクロファージを起点とした肝非実質細胞間相互作用への関与は十分に解明されていない。本研究では、MASH 病態進展におけるマクロファージの機能変化と肝類洞内皮細胞（liver sinusoidal endothelial cell：LSEC）との相互作用に着目し、IL-1β-IL-1R1 軸を介した病態制御機構を明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 In vivo では、Western diet（WD）負荷による MASH マウスモデルを用いて解析を行った。WD 負荷マウス肝組織では、マクロファージにおける p62 の蓄積を認め、オートファジー障害の存在が示唆された。また、肝組織中の成熟型 IL-1βは正常食群と比較して有意に増加していた。 In vitro では、ヒト単球由来マクロファージ細胞株 THP-1 を用い、脂質刺激による機能変化を検討した。パルミチン酸刺激によりオートファジーが抑制され、インフラマソーム活性化を伴って IL-1β 分泌が亢進した。これらのマクロファージ由来 IL-1βは、LSEC 細胞株 TMNK-1 において IL-1R1 を介して JNK を活性化し、CCL2 および CXCL10 などの炎症性ケモカイン発現を増加させた。 In vivo 解析では、内皮細胞特異的 Il1r1 欠損マウス（Il1r1^{ΔEC}）および全身性 Cxcl10 欠損マウス（Cxcl10^{-/-}）において、WD 誘導性の炎症細胞浸潤および肝線維化が有意に抑制された。また、IL-1R1 阻害剤アナキンラ投与により同様の病態改善効果を認めた。 さらに、ヒト MASH 肝組織を対象とした RNA 解析では、CCL2 および CXCL10 発現が健常肝と比較して上昇し、NAFLD activity score と正の相関を示した。加えて、空間的トランスクリプトーム解析では、細胞間距離に基づく近接性スコアとリガンド-レセプター（ligand-receptor：LR）発現スコアを統合した空間的 LR スコアを用いて網羅的解析を行った。その結果、門脈周囲領域においてマクロファージから LSEC への IL1B-IL1R1 軸が優位に亢進し、炎症性ケモカイン高発現 LSEC を中心とした炎症・線維化ニッチの形成が明らかとなった。 〔総括(Conclusion)〕 MASH において、肝マクロファージはオートファジー障害およびインフラマソーム活性化を伴って IL-1β 分泌を亢進し、LSEC の IL-1R1 を介した炎症性ケモカイン産生を誘導することで炎症細胞動員および線維化を促進する。本研究により、マクロファージ-LSEC 間の IL-1β-IL-1R1 シグナルが MASH 病態進展の中核的機構であることが示され、IL-1R1 を標的とした治療戦略の有用性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 福本 賢二				
論文審査担当者		(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授		氏 名
	副 査	大阪大学教授		氏 名
	副 査	大阪大学教授		氏 名

論文審査の結果の要旨

本研究は、代謝機能障害関連脂肪性肝炎（MASH）の進展機序において、肝類洞内皮細胞とマクロファージの細胞間相互作用に着目し、マクロファージ由来IL-1 β が内皮細胞のIL-1R1を介して炎症性ケモカイン産生を誘導する分子機構を明らかにしたものである。シングルセルRNA解析および空間トランスクリプトーム解析といった最新技術を用いることで、病態形成に関与する細胞集団の特定や空間的近接性を含めた包括的解析を実現している。さらに、動物モデル、培養細胞、ヒト検体を組み合わせた多層的な検証により、得られた知見の妥当性と普遍性を高めている点も評価される。本研究は、MASHにおける内皮細胞の能動的役割を明確に示し、病態理解の深化および新規治療戦略の構築に貢献する学術的・臨床的意義の高い成果である。以上より、本論文は学位に値すると考える。