



Title	Periportal macrophages protect against commensal-driven liver inflammation
Author(s)	宮本, 佑
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/98630
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	宮本 佑
論文題名 Title	Periportal macrophages protect against commensal-driven liver inflammation (肝内門脈周囲のマクロファージは腸内細菌の侵入に対する過剰な臓器炎症を抑制する)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 肝臓の門脈域(PV)と中心静脈域(CV)では栄養素や酸素の利用可能性が異なるため、これらの領域間で様々な細胞の機能が異なることが明らかになってきた。しかし免疫機能については、多くの肝疾患で領域選択的な免疫応答がみられるにもかかわらず、それぞれの領域で免疫システムがどのように制御されているのかは不明であった。そこで本研究では、各領域の免疫システムの実態を解明することを目的として研究を行った。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 <u>1. 門脈域・中心静脈域の免疫システムの解明</u> 肝臓の生体イメージングを行い、各領域に同時に組織損傷を誘導し免疫反応を比較した。CVでは炎症性細胞の好中球が集積するが、PVではこの応答が抑制されていた。さらに、各領域の免疫細胞を分別回収する細胞回収技術を新たに開発し、それぞれの領域の細胞を1細胞トランスクリプトーム解析で調べたところ、PVには抗炎症性分子を複数発現するマクロファージが局在し、一方でCVには好中球や炎症誘導性リンパ球が偏在することを明らかにした。 <u>2. 門脈域で炎症を抑制する分子メカニズムの解析</u> 門脈域の免疫制御性マクロファージは、スカベンジャー受容体Marcoと抗炎症性サイトカインInterleukin-10(IL-10)を発現していた。Marcoを遺伝子欠損させたところ、肝内マクロファージのIL-10産生が有意に減弱し、PVでの炎症抑制が解除された。以上の結果から、MarcoとIL-10は連動して抗炎症効果を発揮することが示唆された。 <u>3. 腸内細菌による免疫制御性マクロファージの誘導</u> 腸内細菌の有無が肝臓マクロファージの分布や機能に影響することが報告されていたため、PVの免疫制御性マクロファージの分化発生における腸内細菌の関与について検討した。腸内細菌を除去すると、このマクロファージの数が有意に減少し、さらに抗炎症機能が失われた。さらに、このマクロファージが多いマウスの腸内細菌を解析したところ、Odoribacteraceaeが同定された。この細菌がつくる二次胆汁酸isoallo-lithocholic acid(isoalloLCA)をマウスに2週間経口投与した結果、本マクロファージが有意に増大した。 <u>4. リーキーガット誘導時における肝臓の炎症の評価</u> 野生型マウスとMarco欠損マウス(免疫制御機能を欠失したモデルマウス)に実験的腸炎を誘導し腸内細菌の肝臓への移入を促したところ、Marco欠損マウスでは野生型よりも有意に多い炎症性細胞の浸潤がみられた。さらに、Marco欠損マウスでは、肝障害マーカーであるALTおよびAST値が有意に高く、またPVにおけるコラーゲン線維の蓄積がみられた。この結果から、Marco陽性マクロファージは腸内細菌感染による炎症性病態から肝臓を保護する生理的役割をもつことが示唆された。 <u>5. ヒト肝臓を用いた免疫制御性マクロファージと病態の相関性解析</u> 腸内細菌の移入が関係する肝疾患の原発性硬化性胆管炎および非アルコール性脂肪肝炎のヒト肝臓を解析したところ、Marco陽性免疫制御性マクロファージの数が著しく減少していることが明らかになった。さらに、Marco陽性免疫制御性マクロファージの数が少ないほど病態の重症度が高いことが明らかになった。 〔総括(Conclusion)〕 肝内の微小領域である門脈域と中心静脈域では、免疫細胞の構成ひいては免疫機能が異なることを明らかにした。特に、門脈域ではMarcoを発現するマクロファージが局在しており、肝臓に入ってきた異物を貪食しながらIL-10を産生して周辺の炎症を抑えていることを明らかにした。原発性硬化性胆管炎や非アルコール性脂肪肝炎など腸内細菌の侵入が関係する炎症性疾患ではこの免疫制御性マクロファージが有意に減少していたことから、このマクロファージがこれらの疾患の発症あるいは病態進行に関与することが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 宮本 佑			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	石井 優
	副 査	大阪大学教授	山崎 晶
	副 査	大阪大学教授	茂呂 和世

論文審査の結果の要旨

肝内の微小領域である門脈域と中心静脈域では、免疫細胞の構成ひいては免疫機能が異なることを明らかにした。特に、門脈域ではMarcoを発現するマクロファージが局在しており、肝臓に入ってきた異物を食食しながら interleukin-10を産生して周辺の炎症を抑えていることを明らかにした。原発性硬化性胆管炎や非アルコール性脂肪肝炎など腸内細菌の侵入が関係する炎症性肝疾患ではこの免疫制御性マクロファージが有意に減少していたことから、このマクロファージがこれらの疾患の発症あるいは病態進行に関与することが示唆された。さらに、この免疫制御性マクロファージを増大させる腸内細菌および腸内細菌由来の代謝物を同定した。本研究で同定された腸内細菌あるいはその代謝物を応用すれば原発性硬化性胆管炎や非アルコール性脂肪肝炎などの病態を予防・治療することができる可能性がある。

以上の研究成果は博士（医学）の学位授与に値する。