

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	瀧 本 洋 一
論文審査担当者 主 査 内 科 学 金 井 隆 典 微生物学・免疫学 本 田 賢 也 微生物学・免疫学 吉 村 昭 彦 内 科 学 福 永 興 彦 学力確認担当者： 審査委員長：本田 賢也 試問日：2023年 7月21日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Myeloid TLR4 signaling promotes post-injury withdrawal resolution of murine liver fibrosis (骨髄性TLR4シグナルは、マウス肝線維症の障害後回復を促進する)				
本論文では、肝臓の線維消退期にToll Like Receptor 4 (TLR4) シグナルが骨髄由来回復性マクロファージのMMP12発現上昇を介して線維解消を促進させていることを示した。さらに消退期には肝臓で胆汁酸受容体 (Farnesoid X receptor ; FXR) の発現が上昇していること、腸内細菌叢においてはErysipelotrichaceaeが増加し7-oxoLCAに代表される二次胆汁酸の産生亢進と、ひいては回復性マクロファージのMMP12の発現上昇を促進する機序を示した。 審査では、High Mobility Group Box 1 (HMGB1) の働きについて問われ、HMGB1はTLR4の内因性リガンドとして作用しており、炎症の極期や線維形成期には炎症促進、線維形成促進に働いているが、線維消退期においてはTLR4シグナルの活性化を通して回復性マクロファージの機能活性化に寄与している可能性がある、と回答された。続けて、骨髄由来の回復性マクロファージが肝臓にリクルートされる機序とTLR4シグナルの関連について問われ、炎症期に炎症性単球として肝臓にリクルートされた後に障害を受けた肝細胞の食食を通して回復性の表現型を得ることが報告されており、本研究でもTLR4シグナルの阻害はリクルートされるマクロファージの総数、回復性マクロファージの割合には影響せず、シングルセルRNAシーケンシングにおいては回復性マクロファージの食食関連遺伝子が高発現していることを示した、と回答された。また、線維化消退期のKupffer細胞の挙動に関しても問われ、先行研究において線維消退にはKupffer細胞の関与は限定的と報告されており、本研究でも骨髄移植モデルでの検討からKupffer細胞の関与は相対的に小さく、シングルセル解析でも回復性マクロファージの集団とは異なる集団にクッパー細胞が観察されたため先行研究を支持する結果が得られた、と回答された。さらに四塩化炭素のモデルと慢性進行性モデルとしてのNASHモデルでは線維化の消退と進行という異なる表現型が観察されることを考えると、回復性とされたマクロファージはそれぞれ別の細胞集団ではないか、と問われ、慢性進行モデルの線維化進行期においても回復性マクロファージは存在し、線維化消退を担っているが、線維形成を促進する作用が相対的に大きくその結果として細胞外基質の蓄積に表される線維化プロセスの進行となると考えられる、と回答された。最後に、詳細な機序の探求のために回復性マクロファージのプロモーター解析や7oxoLCAとFXRの間のレポーターアッセイや、単離したErysipelotrichaceaeを用いたin vivoでの検討を勧められ、今後の検討課題である、と回答された。 以上、見出された現象に関してCorrelationに関する検討が多く、Causalityに関する実験が少ないという課題は残るが、TLR4シグナルが線維化消退促進に必要であることを発見し、腸内細菌叢との関連を見出している点や、ヒト肝炎検体における同シグナルとの関連についても解析されており、将来の治療応用という点からも有意義な研究と評価された。				