

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	瀧 本 洋 一
主 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)				
(内 容 の 要 旨)				
B型肝炎ウイルス（HBV）の抑制、C型肝炎ウイルス（HCV）の駆除、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の生活習慣の改善により、肝線維化は消退することが知られている。しかし、C型慢性肝炎患者の一部では、HCVの駆除後に肝線維化消退が進まないことが確認されている。持続的な肝障害がなくなった後、肝線維化が消退する正確なメカニズムはまだ十分に解明されていない。肝臓は、腸からの循環経路により、病原体由来の分子を介した免疫原性刺激に常にさらされている。その中でも、「腸内細菌-リポポリサッカライド-トール様受容体4（TLR4）経路」は、最も研究されている線維化促進経路の1つである。TLR4は、肝星細胞、造血幹細胞、クッパー細胞、または肝類洞内皮細胞の活性化を介して線維化を促進する特徴を示すことが、様々なマウス肝線維化モデルにおいて証明されている。一方で、いくつかの研究では、慢性肝障害のモデルにおいて相反する結果が示されていた。線維化消退におけるTLR4経路の役割は明らかにすることを目的に研究を行った。 四塩化炭素モデルとメチオニン・コリン欠乏食負荷モデルの2つのマウスモデルで肝障害離脱後にTAK-242を用いてTLR4シグナルをin vivoで薬理的に阻害したところ、線維化の消退が遅延することが観察された。また、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）の主要産生細胞である肝CD11b+細胞のシングルセル・トランスクリプトーム解析により、修復性の<i>Tlr4</i>発現<i>Ly6c2-low</i>骨髄系細胞の顕著なクラスターを発見した。Flowcytometryにて同マクロファージにおけるTLR4/ CD14/ Arg-1の共発現も確認した。TLR4KOマウスと野生型マウスの間での骨髄移植モデルでの検討を通して肝実質細胞ではなく骨髄由来細胞のTLR4経路が線維化消退において重要であることが示された。さらに、腸内殺菌は肝線維化消退の遅延につながり、その遅延はTLR4KOマウスにおいてはみられなかったことからTLR4シグナルは、腸内細菌叢が肝線維化解消を促進するために必要であると考えられた。糞便16SリボソームRNA解析とPICRUSt解析を通して肝線維化消退期の腸内細菌叢において脱抱合の主要酵素である胆汁酸脱水素酵素を保有するErysipelotrichaceae属の割合が有意に増加していることを明らかにした。7-oxo-リトコール酸を含むファーネソイドX受容体刺激性二次胆汁酸はin vitroで骨髄単核球細胞のMMP12とTLR4を上昇させた。また、無菌マウスへの線維化消退期の糞便移植により、線維化消退の促進が確認された。DAAsによる治療が成功したC型慢性肝炎患者における内因性TLR4リガンドである血清HMGB1およびTLR4受容体の共同受容体sCD14の上昇は、肝線維化消退の表現型と関連が示唆された。 これらの知見は、傷害中止後の骨髄由来細胞におけるTLR4経路の線維化促進の役割を強調し、抗線維化治療のターゲットを提供する可能性があると考えられた。				