

Microcirculatory disturbance in acute liver injury is triggered by IFN γ -CD40 axis

黒川, 美穂

<https://hdl.handle.net/2324/7363627>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © The Author(s) 2024



氏 名： 黒川 美穂

論文名： Microcirculatory disturbance in acute liver injury is triggered by IFN γ -CD40 axis

(急性肝障害における微小循環障害はIFN γ -CD40経路によって引き起こされる)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

急性肝不全 (ALF) は、自己制御可能な急性肝障害 (ALI) から進行する生命を脅かす疾患である。類洞内過凝固とそれに続く広範な低酸素性肝障害を特徴とする微小循環障害は、ALIがALFへと増悪する機序として提唱されているが、類洞内過凝固の詳細な分子経路は未だ不明である。今回我々は、微小循環障害を伴うALIの病態を明らかにするために、ALI患者およびモデルマウスの解析を行った。ALIを対象とした単一施設後方視的研究を実施し、血液サンプルと肝組織を分析することでALI患者 (n=120) における微小循環障害の評価を行った。コンカナバリンA (Con A) 誘発ALIモデルマウスの肝臓に対してシングルセルRNAシーケンス解析 (scRNA-seq) を施行した。インターフェロン γ (IFN γ) および腫瘍壊死因子 α ノックアウトマウス、ならびに初代培養系ヒト肝類洞内皮細胞 (LSEC) を用いて、微小循環障害の機序を評価した。血清IFN γ 濃度は、微小循環障害を伴うALI患者では、微小循環障害を伴わない患者よりも有意に高く、微小循環障害を呈するCon AマウスモデルでIFN γ の発現が上昇していた。肝臓でのIFN γ 発現は、Con A投与1時間後という早い時期から、類洞内過凝固および低酸素性肝障害に先立って上昇した。scRNA-seqの結果、肝障害の初期段階において、IFN γ が自然リンパ球で発現上昇し、肝血管内皮細胞を刺激していることが明らかになった。IFN γ ノックアウトマウスにCon Aを投与したところ、血管内皮細胞におけるCD40と組織因子 (TF) の発現上昇が完全に抑制されると同時に、類洞内過凝固と肝障害が顕著に改善した。リガンド-レセプター解析により、血管内皮細胞におけるCD40-CD40リガンド相互作用が同定された。ヒトLSECでは、IFN γ がCD40発現を上昇させ、CD40-CD40リガンド相互作用が進むことでTFがさらに誘導された。これらの所見と一致して、微小循環障害を伴うヒトALI患者では、肝臓でのCD40発現が有意に上昇していた。我々は、ALIにおける微小循環障害の分子機構として、IFN γ -CD40経路が重要であることを明らかにした。この結果は、ALIの病態に関する新たな知見であり、ALI患者に対する新たな治療戦略の開発に貢献する可能性がある。