

Single-cell RNA sequencing analysis identified inflammation-associated fibroblasts from inflammatory cornea

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2023-06-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 尾上, 美樹 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002928

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2613 号

Single-cell RNA sequencing analysis identified inflammation-associated fibroblasts from inflammatory cornea

シングルセル RNA シーケンスを用いた角膜炎症時の角膜混濁に関与する線維芽細胞集団の同定

尾上 美樹 (おのうえ みき)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、角膜という透明な組織が慢性炎症を受けた時に生じる、角膜混濁や角膜新生血管の機序を明らかにするために行われた研究である。角膜混濁や角膜新生血管は視力低下を引き起こす重篤な状態であるが、現段階では角膜移植以外の治療が存在していないので、この病態形成の分子メカニズム・細胞動態を解析することは臨床的に非常に重要である。この研究では、慢性炎症によって角膜混濁を伴った角膜新生血管のメカニズムを調べるために、House dust mite (HDM) と重症アトピー性皮膚炎の患者の皮膚に多く存在している Staphylococcal enterotoxin B (SEB) を用いて、炎症角膜マウスモデルを作成した。PBS 群と比較して、HDM+SEB 群では、アレルギー性結膜炎の必須の症状であるかゆみが誘導され ($P=0.01$)、角膜混濁 ($P=0.008$) を伴う角膜新生血管 ($P=0.04$) が引き起こされた。角膜組織から採取した細胞を single-cell (sc) RNA sequencing で解析した。PBS 群と比較して HDM+SEB 群の角膜には、Col14a1 陽性線維芽細胞の集団が多く存在していた。次に、Col14a1 陽性線維芽細胞と炎症細胞の関係を調べるために、抗 CD4 抗体を投与する実験を行った。PBS または HDM+SEB で炎症を誘導したマウスに、抗 CD4 抗体を投与したマウスでは、抗体を投与していないマウスと比較して Col14a1 陽性線維芽細胞の面積が減少した ($P=0.04$)。以上より、scRNA sequencing によって、角膜炎症によって増える線維芽細胞の亜集団、Col14a1 陽性線維芽細胞が同定され、さらにその機序に CD4 陽性 T 細胞が関与している可能性があることを初めて明らかにした臨床的に意義ある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。