

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

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	尾上 美樹
論文題名	Single-cell RNA sequencing analysis identified inflammation-associated fibroblasts from inflammatory cornea		
	シングルセルRNAシーケンスによって炎症角膜における炎症関連線維芽細胞が同定された		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】アレルギー性結膜炎の中でも、アトピー性角結膜炎や春季カタルは、I型アレルギーに加えて、好酸球、マスト細胞、リンパ球などを介した2型免疫反応も関与し、重症で慢性な経過をたどる。合併症として、角膜混濁や角膜新生血管などの角膜病変を伴うと、視力低下を引き起こし重篤な状態となる。しかし、角膜混濁や角膜新生血管の機序については、不明な点が多い。そこで今回我々は、慢性炎症によって角膜混濁を伴った角膜新生血管を引き起こすマウスモデルを作成し、角膜病変の病態形成の分子メカニズム・細胞動態を解析した。

【方法】house dust mite (HDM) 虫体破砕物とstaphylococcal enterotoxin B (SEB)で2回免疫したのち、HDM+SEBの週5回点眼を5週間行うマウスモデルを作成し、解析を行なった。

【結果】PBS群と比較して、HDM+SEB群では、角膜混濁を伴う角膜新生血管が引き起こされた。この角膜混濁や新生血管を引き起こす細胞を明らかにするために、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することがsc RNA sequencingの結果からわかった。また、*Col14a1*陽性線維芽細胞の集団では*Thy1*が高発現していた。角膜の免疫染色の結果からもHDM+SEBを投与した炎症角膜には、*Col14a1*陽性線維芽細胞が多く存在していたことが確認された。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、*CD45*陽性細胞を再構築してscRNAシーケンスで再解析した。PBS群と比較して、HDM+SEB群ではT細胞が一番多く存在していた。同様に、免疫染色の結果でも、T細胞のサブタイプである、CD4陽性T細胞や $\gamma\delta$ T細胞がHDM+SEB群の角膜で見られた。そこで、CD4陽性T細胞の働きについて調べるために、PBSまたはHDM+SEBを投与したマウスに抗CD4抗体を用いて実験を行った。HDM+SEBを投与して炎症角膜を誘導したマウスに抗CD4抗体を投与した群では、抗体を投与していない群と比較して、角膜に浸潤していた*Col14a1*陽性線維芽細胞の面積が減少した。

【考察】以上より、scRNA sequencingによって、炎症角膜には*Col14a1*陽性線維芽細胞が増加し、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が示された。最近の研究で、関節リウマチ、炎症性腸疾患などの慢性炎症の疾患においても、炎症に関与している線維芽細胞の集団が同定されているが、*Thy1*が陽性であることから、同様の集団の可能性もある。また、*Col14a1*陽性線維芽細胞とCD4陽性T細胞に関連があることが示されたが、CD4陽性T細胞のサブタイプはまだ同定できていないので、今後さらなる研究が必要である。