

2021 年 5 月 12 日(水)

PD-1 blockade improves Kupffer cell bacterial clearance in acute liver injury.

Triantafyllou E, Gudd CL, Mawhin MA, Husbyn HC, Trovato FM, Siggins MK, O'Connor T, Kudo H, Mukherjee SK, Wendon JA, Bernsmeier C, Goldin RD, Botto M, Khamri W, McPhail MJ, Possamai LA, Woollard KJ, Antoniadou CG, Thursz MR.

J Clin Invest 131:e140196, 2021

PD-1 阻害は急性肝障害においてクッパー細胞の細菌クリアランスを改善する

急性肝不全(ALF)の患者では、全身の免疫抑制と感染症に対する感受性の増加が問題となる。マクロファージ上の PD-1 発現は、敗血症病態増悪や癌微小環境における免疫抑制と関連していることが知られている。本研究では、アセトアミノフェン(APAP)誘導性の急性肝障害におけるクッパー細胞(KC)による抗細菌応答の制御における PD-1/PD-L1 経路の役割を解析した。APAP 誘導性急性肝障害マウスモデルでは、KC とリンパ球サブセット上の PD-1 と PD-L1 発現の増加が認められた。また、PD-1 陽性 KC の遺伝子発現解析では、PD-1 陽性 KC と比較して抗病原体応答関連遺伝子発現の低下が認められた。PD-1 欠損マウスおよび抗 PD-1 抗体投与マウスでは、急性肝障害における KC の細菌クリアランス低下の改善、全身の組織中細菌数の減少、および敗血症病態の改善が認められた。さらに、ALF 患者血中の単球とリンパ球では PD-1 と PD-L1 の発現が増強しており、可溶性 PD-L1 血漿レベル増加と敗血症致死率に正の相関が認められた。これらの結果は、急性肝障害でみられる KC および単球による抗細菌応答の抑制が PD-1/PD-L1 経路との関連を指し示すものであるとともに、ALF における感染症罹患を改善させる治療戦略として抗 PD-1 免疫療法が有効であることを示唆するものである。