

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2168 号

The therapeutic potential of ex vivo-induced monocytic myeloid-derived suppressor cells from bone marrow in a mouse cardiac allotransplantation model

マウス骨髄細胞から培養した単球系骨髄由来免疫抑制細胞のマウス同種異型心臓移植モデルにおける治療的効果

藤本 啓一 (ふじもと けいいち)

博士 (医学)

論文内容の要旨

骨髄由来免疫抑制細胞(以下 MDSC)は顆粒球, 樹状細胞, マクロファージなどの前駆細胞で, 分化度も多様な細胞集団である。MDSC はガンや感染、炎症疾患などの特殊な病的状態になると体内で誘導され、T 細胞の抑制抑制機能や制御性 T 細胞 (Treg) の誘導能を有する。MDSC は病的環境で体内誘導されること、骨髄細胞 (BM) に特有のサイトカインを加えることで培養できることが報告されている。MDSC は 2 つのサブセット (単球系 MDSC: Mo-MDSC, 多核球系 MDSC: PMN-MDSC) が報告されているがそれらの機能は定まっておらず、誘導される条件によってそれらの免疫抑制機能は様々である。本研究ではマウス骨髄細胞からサイトカイン (IL-6、GM-CSF) を用いて培養した MDSC (BM-MDSC) の免疫抑制機能とマウス心臓移植モデルへの治療的影響を調査した。さらにどのサブセットがそれに関与するかを調査した。2 つのサイトカインを使用して BM-MDSC を培養すると、Mo-MDSC が主に誘導され、iNOS、ARG1 を強く発現した。vitro 試験では BM-MDSC は iNOS を介した T 細胞抑制機能と Treg の誘導機能を有した。vivo 試験では同種異型心臓移植後のマウスに BM-MDSC を移植後投与すると移植臓器生存延長効果を認めた。培養した BM-MDSC を PMN-MDSC と Mo-MDSC とで、それらの機能を比較すると、Mo-MDSC により強い免疫抑制能と Treg 誘導能を認め、Mo-MDSC を投与した群で移植後の臓器生存延長効果を認めた。これらの結果から体外培養した MDSC を使用した細胞治療においては Mo-MDSC が治療ターゲットとして重要であることを明らかにした。