

Extracellular vesicles derived from GMSCs stimulated with TNF- α and IFN- α promote M2 macrophage polarization via enhanced CD73 and CD5L expression

渡邊, ゆかり

<https://hdl.handle.net/2324/6758954>

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c) The Author(s) 2022. Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏 名 : 渡邊ゆかり

論 文 名 : Extracellular vesicles derived from GMSCs stimulated with TNF- α and IFN- α promote M2 macrophage polarization via enhanced CD73 and CD5L expression

(TNF- α /IFN- α 共刺激した歯肉幹細胞由来細胞外小胞は内包されるCD73/CD5Lを介して抗炎症性M2マクロファージの分化を誘導する)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

近年、間葉系幹細胞 (MSC) はその多分化能により再生目的組織の機能を代替するだけでなく、障害を受けた組織の再生を分泌物質により強力にサポートすることで治療効果を発揮するといった概念が提唱され、その活性中心を担う分泌物として細胞外小胞 (EVs) が注目されている。歯肉幹細胞 (GMSCs) は採取が容易なうえ、EVs の分泌能力が多い特徴を有する。先行研究において、GMSCs 由来 EVs による抗炎症性 M2 型マクロファージの誘導効果と同時に、GMSCs への TNF- α 刺激による EVs 含有 CD73 を介した増強作用を報告した (Nakao et al., *Acta Biomater.* 2021)。このような炎症刺激によるネガティブフィードバック機構は、MSC の治療効果を改善するための戦略として報告されつつあるが、詳細な分子基盤は不明点が多い。さらに、複数のサイトカインによる併用効果の報告は少ないうえ、IFN- γ より強力な 1 型インターフェロンである IFN- α 刺激の報告はなかった。本研究では TNF- α および IFN- α で前処理した GMSC 由来 EVs の M2 マクロファージに対する誘導に対する相乗効果と、その分子機構解明のための検証を行った。

GMSCs への TNF- α /IFN- α 共刺激により、CD73 mRNA 発現および GMSCs 由来 EVs の CD73 蛋白発現が有意に亢進した。GMSCs における TNF- α /IFN- α 共刺激による CD73 発現誘導は、mTOR の活性化による HIF-1 α の発現誘導を伴う核移行を介して制御される可能性が示唆された。TNF- α /IFN- α 共刺激 GMSC 由来 EVs は、無刺激および TNF- α /IFN- α 単独刺激 GMSC 由来 EVs と比較し、炎症性 M1 マクロファージを抗炎症 M2 マクロファージへの分化転換能が促進されることが確認された。さらに、GMSC への TNF- α /IFN- α 共刺激により、転写因子 ID3、LXR を介した CD5L mRNA の発現亢進が確認されたが、そのほとんどが直接分泌されることなく EVs 含有蛋白として GMSCs より放出されることが示唆された。リコンビナント CD5L 単独刺激による M2 マクロファージ分化誘導能とともに、CD5L をノックダウンした GMSC への TNF- α /IFN- α 共刺激 EVs では、M2 マクロファージの誘導能が阻害された。

以上より、TNF- α /IFN- α 共刺激 GMSCs 由来 EVs は含有 CD73/CD5L の促進を介して相乗的に M2 マクロファージ 誘導能が増強されることが明らかとなった。