

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)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	前田 英史
	副 査	九州大学	教授	山座 孝義
	副 査	九州大学	教授	福本 敏

論 文 審 査 の 結 果 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した概念が提唱され、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) は採取が容易で EVs の分泌能力が高いという特徴を有する。これまで、GMSCs 由来 EVs には抗炎症性 M2 型マクロファージの誘導効果があり、これは、GMSCs の TNF- α 刺激で誘導されるエクソソーム内包 CD73 を介して増強されることが報告されている。この炎症刺激によるネガティブフィードバック機構は、MSC の治療効果を増強するための効果的な戦略として認識されつつあるが、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の併用効果を見た報告は少ない。一般に IFN- γ より強力に免疫を賦活化するとされる 1 型インターフェロン刺激での報告はない。そこで本研究では、TNF- α /IFN- α 共刺激した GMSCs 由来エクソソームの M2 マクロファージ誘導能の相乗効果と、その分子機構の解明を目指した。その結果、GMSCs への TNF- α /IFN- α 共刺激により、CD73 mRNA 発現およびエクソソームにおける CD73 蛋白発現が有意に亢進した。GMSCs への 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 の発現誘導とその後の核移行を介して制御されることを確認した。TNF- α /IFN- α 共刺激 GMSCs 由来エクソソームは、無刺激および TNF- α または IFN- α にて単独刺激したエクソソームと比較して、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が増加した。さらに、GMSCs 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、CD5L タンパクのほとんどは直接分泌されることなくエクソソーム含有蛋白として GMSCs より放出されることを確認した。リコンビナント CD5L 刺激による M2 マクロファージ誘導が確認された一方で、CD5L をノックダウンした GMSCs への TNF- α /IFN- α 共刺激由来のエクソソームでは、M2 マクロファージの誘導能が抑制された。

以上より、TNF- α /IFN- α 共刺激で GMSCs 由来エクソソームによる内包 CD73/CD5L の発現促進を介した M2 マクロファージ誘導能は、相乗的に増強されることが明らかとなった。本研究で示された共刺激方法は、再生治療へのエクソソームの有効な調整法となることが示唆された。よって、博士 (歯学) の学位授与に値すると判断された。