

Title	形質細胞様樹状細胞移植による急性肝不全に対する新規治療法の開発
Sub Title	Transplantation of plasmacytoid DCs for the treatment of acute liver failure
Author	中本, 伸宏(Nakamoto, Nobuhiro)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2021
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>形質細胞様樹状細胞 (pDC) は、炎症誘発性細胞と免疫抑制細胞として機能する2つの役割を果たす。私達は最近、難治性急性肝不全の治療のためのpDC療法の可能性を明らかにした。一方、将来的な臨床応用のためpDCをより効率的に肝臓にdeliveryする方法の検討が必要である。</p> <p>1. 急性肝障害モデルマウスを用いた pDCの臓器特異的遊走機序 ConA投与後急性肝障害を発症したマウスのSiglec-H+PDCA-1+ pDCの数は末梢血、肝臓いずれにおいても著明に減少し、pDCが特異的に除去されたSiglec-H-DTRマウスにおいて同肝障害の増悪が認められた。一方、治療応用を想定し肝炎誘発後にFlt-3L添加骨髓細胞由来pDCを経静脈的にマウスに投与すると肝障害の軽減が認められた。さらに、小腸ホーミングレセプターとして知られるCCR9を欠損させた pDCを用いると、pDCの肝集積が高まり、肝障害の軽減作用が増強されることが明らかとなった。以上より、pDCを用いた急性肝障害の病態制御が有用である可能性が示唆された。</p> <p>2. CCR9欠損によるpDC抑制機能への影響 pDCの抑制機能がCCR9の発現に依存するか否かを明らかにするために、WTマウスとCcr9^{-/-}マウスより分離したpDCを用いて免疫抑制に関与する遺伝子発現の比較解析を行った。その結果、両者間で代表的なpDC関連遺伝子の発現に有意差を認めなかった。次に、CCR9+BMpDCまたはCCR9-BMpDCをCD3/CD28で刺激されたCD4+CD25⁻エフェクターT (T_{eff}) 細胞と4日間共培養し、T細胞のproliferationへの影響を検討した。pDCはT_{eff}細胞の増殖とIFN-γの産生を有意に抑制する一方、CCR9の有無による差は認めなかった。以上より、pDCにおけるCCR9発現はその遺伝子発現、および免疫抑制能には影響を与えず、むしろ臓器特異的なホーミングに関わることが示唆された。</p> <p>Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) present a dual role, functioning as pro-inflammatory and immunosuppressive cells. We have recently demonstrated the potential of pDC therapy for the treatment of intractable acute liver failure; however, further development of methods to efficiently deliver pDCs to the liver is required for future clinical application of this therapeutic approach.</p> <p>1. Organ-specific migration mechanism of pDC using acute liver injury model mice The number of Siglec-H + PDCA-1 + pDCs in mice that developed acute liver injury after ConA administration was markedly reduced in both peripheral blood and the liver. Note, exacerbation of the liver injury was observed in Siglec-H-DTR mice where pDCs were specifically removed. On the other hand, assuming therapeutic application, intravenous administration of pDCs derived from Flt-3L-added bone marrow cells to mice after induction of hepatitis was found to reduce the liver damage. Furthermore, it was clarified that the use of pDC deficient in CCR9, which is known as a small intestinal homing receptor, increases the hepatic accumulation of and further enhances the hepatoprotective effect. Based on these results, it was suggested that pDCs might be applicable for regulating acute liver injuries.</p> <p>2. CCR9 deficiency does not influence the pDC suppressive function in vitro. To clarify whether the suppressive function of pDCs depends on the CCR9 expression, we compared the expression of genes involved in immune suppression in BM pDCs derived from WT mice and Ccr9^{-/-} mice. There was no significant difference in the expression of the representative pDC-related genes. Next, we compared the ability of pDCs to suppress T cell proliferation and IFN-γ production. To this end, CCR9⁺ BM pDCs or CCR9⁻ BM pDCs were co-cultured with CD3/CD28-stimulated CD4⁺CD25⁻ effector T (T_{eff}) cells for 4 days. We confirmed that pDCs suppressed the proliferation of T_{eff} cells and IFN-γ production regardless of the CCR9 expression. Collectively, these results suggest that CCR9 expression on pDCs does not influence their suppressive function.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper

URL

https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-00002020-0040

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	准教授	補助額	1,500 千円
	氏名	中本 伸宏	氏名 (英語)	Nobuhiro Nakamoto		
研究課題 (日本語)						
形質細胞様樹状細胞移植による急性肝不全に対する新規治療法の開発						
研究課題 (英訳)						
transplantation of plasmacytoid DCs for the treatment of acute liver failure						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
中本伸宏 (Nobuhiro Nakamoto)		医学部・内科学(消化器)				
1. 研究成果実績の概要						
<p>形質細胞様樹状細胞 (pDC) は、炎症誘発性細胞と免疫抑制細胞として機能する 2 つの役割を果たす。私達は最近、難治性急性肝不全の治療のための pDC 療法の可能性を明らかにした。一方、将来的な臨床応用のため pDC をより効率的に肝臓に delivery する方法の検討が必要である。</p> <p>1. 急性肝障害モデルマウスを用いた pDC の臓器特異的遊走機序 ConA 投与後急性肝障害を発症したマウスの Siglec-H+PDCA-1+ pDC の数は末梢血、肝臓いずれにおいても著明に減少し、pDC が特異的に除去された Siglec-H-DTR マウスにおいて同肝障害の増悪が認められた。一方、治療応用を想定し肝炎誘発後に Flt-3L 添加骨髄細胞由来 pDC を経静脈的にマウスに投与すると肝障害の軽減が認められた。さらに、小腸ホーミングレセプターとして知られる CCR9 を欠損させた pDC を用いると、pDC の肝集積が高まり、肝障害の軽減作用が増強されることが明らかとなった。以上より、pDC を用いた急性肝障害の病態制御が有用である可能性が示唆された。</p> <p>2. CCR9 欠損による pDC 抑制機能への影響 pDC の抑制機能が CCR9 の発現に依存するか否かを明らかにするために、WT マウスと Ccr9^{-/-} マウスより分離した pDC を用いて免疫抑制に関与する遺伝子発現の比較解析を行った。その結果、両者間で代表的な pDC 関連遺伝子の発現に有意差を認めなかった。次に、CCR9 + BMpDC または CCR9-BMpDC を CD3 / CD28 で刺激された CD4 + CD25-エフェクター T (Teff) 細胞と 4 日間共培養し、T 細胞の proliferation への影響を検討した。pDC は Teff 細胞の増殖と IFN-γ の産生を有意に抑制する一方、CCR9 の有無による差は認めなかった。以上より、pDC における CCR9 発現はその遺伝子発現、および免疫抑制能には影響を与えず、むしろ臓器特異的なホーミングに関わることが示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) present a dual role, functioning as pro-inflammatory and immunosuppressive cells. We have recently demonstrated the potential of pDC therapy for the treatment of intractable acute liver failure; however, further development of methods to efficiently deliver pDCs to the liver is required for future clinical application of this therapeutic approach.</p> <p>1. Organ-specific migration mechanism of pDC using acute liver injury model mice The number of Siglec-H + PDCA-1 + pDCs in mice that developed acute liver injury after ConA administration was markedly reduced in both peripheral blood and the liver. Note, exacerbation of the liver injury was observed in Siglec-H-DTR mice where pDCs were specifically removed. On the other hand, assuming therapeutic application, intravenous administration of oDCs derived from Flt-3L-added bone marrow cells to mice after induction of hepatitis was found to reduce the liver damage. Furthermore, it was clarified that the use of pDC deficient in CCR9, which is known as a small intestinal homing receptor, increases the hepatic accumulation of and further enhances the hepatoprotective effect. Based on these results, it was suggested that pDCs might be applicable for regulating acute liver injuries.</p> <p>2. CCR9 deficiency does not influence the pDC suppressive function in vitro. To clarify whether the suppressive function of pDCs depends on the CCR9 expression, we compared the expression of genes involved in immune suppression in BM pDCs derived from WT mice and Ccr9^{-/-} mice. There was no significant difference in the expression of the representative pDC-related genes. Next, we compared the ability of pDCs to suppress T cell proliferation and IFN-γ production. To this end, CCR9+ BM pDCs or CCR9- BM pDCs were co-cultured with CD3/CD28-stimulated CD4+CD25- effector T (Teff) cells for 4 days. We confirmed that pDCs suppressed the proliferation of Teff cells and IFN-γ production regardless of the CCR9 expression. Collectively, these results suggest that CCR9 expression on pDCs does not influence their suppressive function.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			