

論文審査の要旨及び担当者

| 報告番号 | 甲 ㉔ 第 | 号 | 氏名 | 浅見 貴弘 |
|--|-------|---|----|-------|
| <p>論文審査担当者 主査 内科学 別 役 智子 (代行 久保田 義顕)</p> <p>システム医学 洪 実 微生物学・免疫学 吉村 昭彦</p> <p>微生物学・免疫学 本田 賢也</p> <p>学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：洪 実</p> <p style="text-align: right;">試問日：平成30年 1月15日</p> | | | | |
| <p>(論文審査の要旨)</p> <p>論文題名：Modulation of Murine Macrophage TLR7/8-Mediated Cytokine Expression by Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium (マウスマクロファージのTLR7/8刺激における産生サイトカインに対する間葉系幹細胞培養液上清の修飾効果)</p> <p>本研究では、Toll様受容体(TLR)7/8リガンドの刺激により骨髄由来マクロファージへの刺激で産生されるTNF-α、IL-6、IL-10等のサイトカイン産生が、間葉系幹細胞(MSCs)が産生するプロスタグランジン(PG)E2によって修飾される可能性を示した。</p> <p>審査ではまず本研究がどのようなin vivoの生理的現象・病態を想定しているかと問われた。本研究で想定しているのは、生理的条件下の現象ではなく、敗血症、大腸菌肺炎、肺線維症等のモデルにおけるMSCsの治療的投与(臓器での炎症や生存率が改善することが示されている)であると説明された。ウイルス感染症においても、過剰な免疫応答を抑制する可能性があったため、TLR7/8リガンドの応答に対するMSCsの修飾効果を検討したと回答された。マウスマクロファージに対してヒトMSCsを使用した理由を問われた。他のモデルの先行研究で報告があったこと、またマウスMSCsでも同様の結果が得られたと回答された。インフルエンザウイルス感染モデルマウスにおけるMSCs投与効果について問われた。インフルエンザウイルスのマウス感染モデルを用いて、経気管・腹腔内・静脈内へのMSCsの投与を行ったが、肺の炎症所見の改善や生存率の改善がみられなかった。一方、肺炎球菌モデルマウスの検討もおこなっており、MSCsの投与により肺の炎症の改善が示された(Cytherapy, in press)と回答された。もともと個体に存在するMSCsを体外から投与することについて、抗炎症作用を期待するためには体外からの十分量を投与する必要があると回答された。続いて、PGE2に注目した理由を問われた。敗血症モデルの先行研究で、MSCsの産生するPGE2を介して保護作用をきたす報告を参考にすると回答された。PGE2の効果を示すためにEP2アゴニストを用いた評価について問われたが、今後の検討課題と回答された。マクロファージのウイルス感染の応答の評価でI型インターフェロンの産生について問われた。今回の実験系で測定したが、MSCs上清の有無で発現量に明らかな差はなかったと回答された。本研究で用いたMSCsの由来と由来による影響の差異について問われた。ヒトMSCsは骨髄由来であるが、他の組織由来のMSCsとの差異は今後の検討課題と回答された。MSCsの共培養とMSCs上清投与による一部のサイトカイン発現の差異について問われた。共培養と上清投与では概ね同様の傾向であり、上清に含まれる液性因子の効果と考えたが、共培養では液性因子以外に細胞同士の直接接触作用があることが、一部のサイトカイン発現量に差がみられた理由ではないかと回答された。</p> <p>以上、本研究は検討すべき課題を残すが、MSCsの免疫調節作用の一端を解明し、感染モデルへのMSCs投与による治療効果を示唆した点が評価された。</p> | | | | |