主　論　文　要　旨

報告番号	甲 ㊙ 第　　号	氏　名	浅　見　貴　弘

主 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）

（内 容 の 要 旨）

ウイルス感染に対する免疫応答は、獲得免疫に加え自然免疫が重要とされている。肺内のマクロファージにおけるToll-like receptor(TLR)7、TLR8はウイルス由来の一本鎖RNAを認識し、炎症性サイトカインやケモカインを介して抗ウイルス作用をきたす。

間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell : MSC）は、多機能の間葉系細胞で、骨軟骨脂肪細胞に分化するほか、自然免疫系を介した抗炎症作用により、種々の疾患に対する細胞治療の可能性が報告されており、インフルエンザウイルス感染に対しても抗炎症作用がある可能性がある。

一本鎖RNAウイルス感染の自然免疫応答であるTLR7/8刺激による過程において、MSCまたはMSCの産生する液性因子が修飾し炎症を抑制すると仮定し、マウス骨髄由来マクロファージ（bone marrow derived macrophage:BMDM）に対する、TLR7/8受容体の刺激において、MSC培養上清投与によるサイトカイン発現に対する修飾効果を検討した。

マウスBMDMとMSCを共培養し、TLR7/8刺激を行うと、MSCと共培養していない場合と比較し、炎症性サイトカインであるtumor necrosis factor（TNF）-α, interleukin（IL）-6の発現は抑制され、抗炎症性サイトカインであるIL-10の発現は促進された。また、マウスBMDMに、MSCの培養上清下でTLR7/8刺激を行うとTNF-α, IL-6の発現は抑制され、IL-10の発現は促進された。ProstaglandinE2（PGE2）はMSC培養上清に含まれ、PGE2の受容体であるEP2, EP4のアンタゴニストを同時に投与すると、TNF-α、IL-6の抑制、IL-10の促進は打ち消された。また、MSC培養上清下ではTLR7/8刺激によりextracellular sinal-related kinase（ERK）シグナルは促進され、nuclear factor-κB（NF-κB）シグナルは抑制されたが、PGE2アンタゴニスト投与により、ERKシグナルの促進、NF-κBシグナルの抑制は打ち消された。さらに、ERK経路の阻害によりTLR7/8刺激によるBMDMのTNF-α, IL-6の発現の抑制、IL-10の発現の促進は打ち消され、NF-κBの促進により、TLR7/8刺激によるBMDMのTNF-αの発現の抑制は打ち消された。

以上によりマウス骨髄由来マクロファージに対するTLR7/8リガンド刺激において、MSCの産生するPGE2を介してTNF-α、IL-6、IL-10の発現を修飾し、その機序にはPGE2によるERKシグナルの促進、NF-κBシグナルの抑制が関与していることが示唆された。