

論文の内容の要旨

氏名：下 澤 克 宜

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名： ヒト胎児付属物由来幹細胞の免疫制御能の差異とそのメカニズムに関する検討

【目 的】

間葉系幹細胞（MSC）は脂肪や歯髄、胎盤など多種にわたる組織から培養が可能だが、由来組織の違いにより分化能や免疫調節能などが異なることが知られる。臍帯や胎盤などから得られる胎児付属物由来幹細胞は、現在臨床応用されている骨髄間葉系幹細胞より無侵襲的に採取でき安全性が高いため医療倫理的障壁がなく、さらに資源の有効利用ができ、細胞治療ソースとして優位性が高い。この胎児付属物由来幹細胞の細胞治療への臨床応用を目標に、その免疫原性と免疫制御能を胎児付属物の部位別に比較解析した。

【方 法】

正期産児の臍帯と胎盤を用いて、同一ドナーに由来するワルトンジェリー由来 MSC（WJ-MSC）、羊膜上皮由来幹細胞（AEC）、羊膜間質由来幹細胞（AMC）の 3 種類の幹細胞を培養調整した。比較対象としてヒト皮膚線維芽細胞（FB）を用いた。それぞれの細胞を $TNF\alpha$ または $IFN\gamma$ で刺激し、免疫原性および免疫制御に関する因子の発現変化を遺伝子、蛋白レベルで解析した。またこれらの細胞を CFSE 標識したヒト末梢血単核球と抗 CD3/CD28 抗体および IL-2 によるリンパ球刺激下で 4 日間共培養し、リンパ球増殖抑制能を評価した。なお、セルカルチャーインサートを用いた間接的共培養にて cell-cell contact の免疫抑制効果も解析した。

【結 果】

<免疫制御能>リンパ球増殖抑制作用はドナーごとに個体差を認めたが、WJ-MSC>AEC>AMC の順に強く、WJ-MSC は AMC 及び FB に比べ、また AEC は AMC に比べ有意に抑制効果が強かった。間接的共培養ではすべての細胞で抑制作用は明らかに減弱し、cell-cell contact の重要性が示唆された。PTGS2、HGF、 $TGF-\beta 1$ 、HLA-E、TRAIL、NOS2、PD-L1 など免疫制御関連因子の発現は WJ-MSC で他の細胞と比べて有意に高く、IDO1 は AMC で有意に低かった。ドナーによっては PTGS2 が低発現で、HGF や HLA-E を高発現するなど、個体差を認めた。<免疫原性> $IFN\gamma$ 誘導性 HLA-DR と CIITA の発現は WJ-MSC と AMC で、CD40 の発現は WJ-MSC と AEC で、それぞれ FB に比べて有意に低かった。特に WJ-MSC は HLA-DR、CD40 とも低発現で、免疫原性の低さが示唆された。

【考 察】

WJ-MSC、AMC、AEC は FB に比べ免疫原性が低く、免疫制御能も高いことが分かった。中でも WJ-MSC は免疫寛容・制御能ともに優れ、細胞治療ソースとして有用性が高いと考えられた。