

学位授与番号：甲 1 0 4 0 号

氏 名：菊池 荘太

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 4 月 12 日

学位論文名：

Suppressive Effects of Mesenchymal Stem Cells in Adipose Tissue on Allergic Contact Dermatitis

学位論文名（翻訳）：

（脂肪組織由来間葉系幹細胞のアレルギー性接触皮膚炎に対する抑制効果）

学位審査委員長：教授 岡野ジェームズ洋尚

学位審査委員：教授 大橋十也 教授 小島博己

論 文 要 旨

論文提出者名	菊池 荘太	指導教授名	中川 秀己
--------	-------	-------	-------

主 論 文 題 名

Suppressive Effects of Mesenchymal Stem Cells in Adipose Tissue on Allergic Contact Dermatitis

(脂肪組織由来間葉系幹細胞のアレルギー性接触皮膚炎に対する抑制効果)

Sota Kikuchi, Koichi Yanaba, Yoshimasa Nobeyama, Shigeharu Yabe, Masahiro Kiso, Hidehisa Saeki, Yayoi Tada, Hidemi Nakagawa, Hitoshi Okochi

Annals of Dermatology, 2017年8月1日; 29巻: in press.

【背景】アレルギー性接触皮膚炎(ACD)は、インターフェロン (IFN-)やインターロイキン-10 (IL-10)で制御されるIV型アレルギー反応で、接触アレルゲンの除去により軽快する。脂肪組織由来間葉系幹細胞(ASC)は、免疫調整作用を示すこと、皮下脂肪組織はACD病変部位の近傍に存在し間葉系幹細胞(MSC)を含んでいることを考慮すると、脂肪組織中のMSCはACDの自己制限的な経過に寄与している可能性がある。

【目的】本研究では、ACDにおける脂肪組織中のMSCの役割とサイトカインを介したメカニズムの検討を目的とした。

【方法】モデル動物はC57BL/6マウスを使用した。同マウス耳介にtrinitrochlorobenzeneを塗布し、ACDモデル(CHS)とした。脂肪組織から抽出し培養したASCを、CHSモデルマウスに投与した。炎症の程度は耳介の厚さを計測し、浸潤細胞を病理組織学的に評価した。発現はquantitative real-time reverse transcription-PCRとenzyme-linked immunosorbent assay法で解析した。有意差を統計学的に判定した。

【結果】経時的病理組織学的検討で、CHS反応は自己制限的な経過を示した。培養ASCはCD29, CD90, CD105を発現し、CHS皮膚病変部にCD29, CD90, CD105の発現が増加していた。ASC処置によりCHS反応が細胞数依存的、かつ持続的に抑制され、病理組織学的にCHS皮膚病変へ浸潤するTリンパ球と肥満細胞が減少していた。また、ASC処理によりCHS皮膚病変とその所属リンパ節でIFN-の発現が減少したが、IL-10発現に有意差はなかった。CHS血清でIFN-の発現が減少し、TGF-1の発現が上昇していた。IL-10-KOマウスと野生型間でASCのCHS反応抑制効果に有意差はなかった。

【結論】ASCは、IL-10の発現増加ではなく、IFN-の発現減少とTGF-1の発現増加を介してACDの自己制限的な経過に寄与している可能性が考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

菊池荘太氏の学位申請論文は、主論文1編からなり、主論文は「**Suppressive Effects of Mesenchymal Stem Cells in Adipose Tissue on Allergic Contact Dermatitis**」という題名の英文論文で、2017年に**Annals of Dermatology**誌 (IF=1.325)に発表されております。

去る平成29年3月15日、大橋十也教授、小島博己教授のご臨席のもと、公開学位審査委員会を開催し、菊池荘太氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を行いました。席上、

- ・ マウス間葉系幹細胞とヒトのそれでは細胞表面マーカーのパターンに違いがあるのか？
- ・ 本実験で適用された細胞採取方法では、間葉系幹細胞以外の細胞が混入する可能性はないのか？
- ・ 移植した間葉系幹細胞は体内のどこに生着したのか？また、どこに生着した細胞がアレルギー性接触皮膚炎を抑制したのか？
- ・ 本現象にIL-17は関与していないのか？
- ・ 制御性T細胞の細胞マーカーの測定はしていないのか？
- ・ TGFβノックアウトマウスでは本実験を試していないのか？
- ・ 骨髄由来の間葉系幹細胞でも同様の炎症抑制効果があったのか？
- ・ 効果的かつ安全な移植細胞数はどれくらいか？

など多くの質問があり活発な議論が行われましたが、菊池氏は的確に回答いたしました。

その後、大橋十也教授、小島博己教授と慎重に審議した結果、菊池氏の研究は、脂肪組織中にある内因性間葉系幹細胞がアレルギー性接触皮膚炎の自己制限的な経過に寄与している可能性を示した功績があり、本論文は学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第です。尚、論文中に訂正を要する箇所がありましたが、再提出された論文を確認しましたことをご報告いたします。