

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	笠 原 秀 範
<p>主 論 文 題 名</p> <p>Generation of alloantigen-specific induced-Treg stabilized by vitamin C treatment and its application for prevention of acute graft versus host disease model (ビタミンCによる安定的な誘導型制御性T細胞の作成と急性移植片対宿主病モデルでの予防への応用)</p>				
<p>(内 容 の 要 旨)</p> <p>急性移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) の予防および治療として制御性T細胞 (regulatory T cell: Treg) の有効性が報告されているが、<i>in vitro</i>で誘導した誘導型Treg (induced regulatory T cell: iTreg) については抗原特異性やドナーからの細胞源確保の観点から有望ではあるもののTregとしての安定性が問題とされる。Tregのマスター遺伝子である<i>Foxp3</i>エンハンサーやTreg特異的脱メチル化部位がエピジェネティック制御によりデオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid: DNA) の脱メチル化を受けていることが安定的な性質の上で必要であり、iTregおよびその細胞源であるnaïve T細胞はその領域のDNAがメチル化状態にあることが一般的には知られている。そのためこれをエピジェネティック改変することで安定的な抗原特異的iTregを作成し急性GVHDに応用するための効果を調べた。具体的には主要組織適合遺伝子複合体ミスマッチのマウスGVHDモデルでドナー型のnaïve T細胞とレシピエント型の樹状細胞からアロ抗原特異的なiTregを培養する際に、DNA脱メチル化を促進するタンパク質であるTET (Ten eleven translocation) を活性化するビタミンCを加え、モデルマウスに移植したところ<i>Foxp3</i>の安定化や炎症性サイトカインであるIFNγやIL-21の産生低下を確認し生存率や病理学的判定でも炎症抑制効果の向上を認めた。またビタミンCにより<i>Foxp3</i>エンハンサーとTreg特異的脱メチル化部位において特異的なDNA脱メチル化が著明に進んでいることを確認した。さらに、同様の効果がヒトでも確認できるかどうかを調べるため、naïve T細胞と別のドナーから作成した単球由来樹状細胞でiTregを作成したところFOXP3の高い分画が出現し、またビタミンCなしでは全く見られないFOXP3エンハンサーの脱メチル化を確認した。</p> <p>これらの結果から、急性GVHDを含めた炎症性疾患における細胞移入療法を予防及び治療として応用するにあたってビタミンCを用いた安定的なiTregが有望である可能性が強く示唆された。</p>				