



M2 polarization of murine peritoneal macrophages induces regulatory cytokine production and suppresses T-cell proliferation

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-06-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大石, 慎司 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3181

博士(医学) 大石 慎司

論文題目

M2 polarization of murine peritoneal macrophages induces regulatory cytokine production and suppresses T-cell proliferation

(M2 に分化させたマウス腹腔内マクロファージは抑制性のサイトカインを誘導し T 細胞増殖を抑制する)

論文の内容の要旨

[はじめに]

マクロファージ(Mφ)は自然免疫を担当する細胞の一つで、腸管や腹腔内に豊富に存在し2種類のサブタイプ(M1, M2)にわかれその粘膜組織の恒常性を維持している。M1は抗菌作用、抗腫瘍作用を持ち、M2は抗炎症作用、組織再生効果、腫瘍促進作用を持つといわれているが、その確認には、骨髄由来 Mφ が用いられている。最近の報告で、マウス腹腔内 Mφ を取り出し、M2 に分化させ再び腹腔内に Mφ を戻すという実験で、実験腸炎を減弱するという報告がなされている(Hunter MM, et al. Gastroenterology 138: 395-405, 2010.)。腹腔内 Mφ の M2 も抗炎症作用を持つと考えられるが、腹腔内 Mφ が骨髄由来 Mφ と同様な分化能、および働きを持つかどうかの詳細な検討はなされていない。今回我々は腹腔内と骨髄 Mφ を機能的に比較し、同様の働きを持つかどうか調べた。また腹腔内 Mφ の2種類のサブタイプの T 細胞への作用について評価した。

[材料ならびに方法]

本研究は、浜松医科大学動物実験委員会の承認を得て実施した。C57BL/6J のメスのマウスより腹腔内 Mφ と骨髄 Mφ を採取し、interferon-γ(IFN-γ)、interleukin-4(IL-4)/IL-13 でそれぞれ M1、M2 に分化させた。それぞれのマーカーである mRNA をリアルタイム PCR にてその分化を確認した。また M1、M2 の機能差の評価としてさまざまなサイトカインの mRNA 発現を同様に確認し比較した。M1、M2 の T 細胞への効果を調べるため Mφ と CD4+T 細胞を共培養し T 細胞増殖反応試験を行った。

[結果]

腹腔内 Mφ は M1 分化刺激である IFN-γ にて骨髄由来 Mφ と同様に M1 へ分化がみられた。また同様に M2 分化刺激である IL-4/IL-13 にて M2 への分化がみられた。腹腔内 Mφ より分化した M2 は、外因刺激として用いた lipopolysaccharide にて Th2 サイトカインである IL-4、IL-13 の増幅がみられた。Th1、Th17 サイトカインである IL-12、IFN-γ、TNF-α、IL17 に関しては M1、M2 で明らかな増幅は認めなかった。また M2 において、抑制性のサイトカインである IL-10、TGF-β の増幅が確認された。IL-10 に関しては ELISA でも分泌の増加が確認され M1 に比べ、M2 では炎症抑制の作用が強いことが示唆された。腹腔内より分化させた M1、M2 の T 細胞への作用を調べるため、CD4+T 細胞と Mφ を共培養させ、T 細胞増殖刺激を与えた増殖反応試験では、M2 と

の共培養において T 細胞増殖の抑制を認めた。さらにトランスウエルを用いた実験系では増殖反応に影響を認めなかったため、T 細胞と Mφ との細胞間接着が増殖抑制作用に必要であると考えられた。M1、M2 との増殖反応で得られた T 細胞のサイトカインプロファイルを調べたところ、M2 と共培養した T 細胞で、M1 と共培養した T 細胞に比べ、Th2 サイトカインである IL-4、IL-13 の増幅が確認された。一方、抑制性のサイトカインである IL10、TGF-β に関して差はみられなかった。

[考察]

我々は腹腔内 Mφ において M1、M2 に分化することを確認できた。また M2 に関しては今までの報告同様、IL-10、TGF-β の抗炎症性サイトカインの誘導が確認された。今回の結果を踏まえ、腹腔内に豊富に存在する Mφ を採取し体外で M1、M2 へ分化させ再び体内へ戻すことで、M1 であれば強い抗腫瘍作用を持つためがんの治療として、M2 であれば強い抗炎症作用をもつため、炎症性腸疾患などの炎症性疾患の治療として、人へ応用ができる可能性が示唆された。

[結論]

腹腔内 Mφ で骨髄 Mφ と同様の M1、M2 分化能が確認された。M2 は Th2 サイトカイン、抑制性サイトカイン産生が増加し、T 細胞増殖への作用として、増殖抑制へ働くことが確認された。免疫療法への応用の可能性が示唆された。