



Title	Stable and Functional Regulatory T Cell Attenuates Fibrotic Remodeling in Heart Failure
Author(s)	田口, 卓良
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105751
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 N a m e	田 口 卓 良
論文題名 Title	Stable and Functional Regulatory T Cell Attenuates Fibrotic Remodeling in Heart Failure (安定かつ機能的な制御性T細胞による心不全における線維性リモデリング抑制)
論文内容の要旨 〔 目 的(Objective)〕 心不全患者は高齢化に伴い年々増加しており、心筋線維化や心肥大を主体とする心筋リモデリングが不可逆的な心機能低下をもたらす重要な病態である。近年、心筋リモデリングの進展には炎症性免疫応答、特にCD4陽性T細胞およびマクロファージを中心とした免疫細胞の活性化が深く関与することが明らかとなっている。 制御性T細胞（regulatory T cell：Treg）は免疫恒常性維持の中心的役割を担うが、従来のTreg療法では投与後の機能不安定性や十分な細胞数確保が課題であった。これに対し、坂口志文研究グループにより、CD28共刺激シグナル遮断下で誘導することにより、生体内で機能的に安定し、かつ十分な細胞数を確保可能な Stable and Functional induced Treg（S/F-iTreg）が開発された。 本研究では、マウス大動脈弓縮窄（Transverse Aortic Constriction：TAC）モデルを用い、S/F-iTreg の静脈投与が心筋炎症および線維化を抑制し、病的な心筋リモデリングを抑制するかを検証することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Balb/cマウスの脾臓およびリンパ節よりCD4陽性T細胞（conventional T cell：Tconv）を分離し、CD28共刺激シグナル遮断下でin vitro培養することによりS/F-iTregを誘導した。誘導細胞はフローサイトメトリー解析により表現型を評価し、S/F-iTregではFoxp3およびCTLA4の発現がTconvと比較して著明に高いことを確認した。 S/F-iTregの免疫抑制能を評価するため、骨髄由来樹状細胞との共培養系を用いたELISA解析およびin vitro suppression assayを実施した。S/F-iTregは樹状細胞との共培養下で、抗炎症性サイトカインであるTGF-βおよびIL-10の産生を有意に増加させた。また、CFSEを用いたin vitro suppression assayでは、S/F-iTregがTconvの増殖を比率依存的に抑制することが示された。 in vivo解析としてマウスTACモデルを作成し、術後1週目にS/F-iTreg（2.0×10 ⁵ 個）を静脈投与した。Control群およびTconv投与群と比較し、S/F-iTreg投与群では術後4週目における左室駆出率の低下が有意に抑制された。組織学的解析では、S/F-iTreg投与群は、Control群およびTconv投与群と比較し、ピクロシウスレッド染色により心筋線維化の有意な減少を認めた。 さらに、PKH26染色したS/F-iTregを用いた解析により、S/F-iTreg投与後2日目にS/F-iTregが心筋内に局在することが確認された。S/F-iTreg投与後二日目の左室心筋を用いたRNAシーケンス解析では、S/F-iTreg投与群において炎症応答関連遺伝子の発現低下、M1型マクロファージ活性化の抑制、TGF-βおよびPDGFシグナル伝達経路の抑制、ならびに上皮間葉転換関連遺伝子群の発現抑制が認められ、S/F-iTregが炎症制御と線維化抑制を統合的に制御するメカニズムが示された。 〔 総 括(Conclusion)〕 S/F-iTregの静脈投与は、マウス心不全モデルにおいて炎症反応および心筋線維化を抑制することにより、心筋リモデリングを抑制することが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 田口 卓良			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	宮川 繁 著 名
	副 査	大阪大学教授	江口 英利 著 名
	副 査	大阪大学教授	竹田 潔 著 名

論文審査の結果の要旨

本研究は、心不全の進行に深く関与する心筋線維化に対し、免疫調節を担う制御性T細胞（Treg）を用いた新規治療法の有効性と作用機序を検討したものである。マウス心不全モデルにおいて、CD28共刺激シグナルを遮断することで作製した機能的に安定なTregを全身投与した結果、心機能低下および心筋線維化が有意に抑制されることを明らかにした。さらに、網羅的遺伝子解析により、炎症反応や線維化関連シグナルの抑制、ならびにマクロファージの表現型変化が治療効果に関与することを示した。本研究は、従来治療では十分に制御できなかった心筋リモデリングに対し、免疫学的視点から新たな治療概念を提示するものであり、基礎医学と臨床医学を橋渡しする意義の高い研究成果である。以上の理由から、本論文は博士（医学）の学位授与に値すると思われる。