



Title	Human TIGIT on porcine aortic endothelial cells suppresses xenogeneic macrophage-mediated cytotoxicity
Author(s)	野口, 侑記
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76219
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

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 野口 侑記		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 奥山 宏臣
	副 査	大阪大学教授 新 石 康
	副 査	大阪大学教授 古井 真一
論文審査の結果の要旨		
異種移植において、異種組織に対する免疫反応を抑制するために、異種抗原を欠失させ、ヒト補体制御因子やヒトHLAを導入した改変豚が作成されているが、これらの改変ではマクロファージの機能抑制は不十分である。拒絶組織の主な浸潤細胞はマクロファージであることから、本研究ではこれまでT細胞やNK細胞を抑制することが報告されているT-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT)に着目し、TIGITがマクロファージ誘導性の異種細胞拒絶に対しても抑制効果があるかどうかについて検討されており、その結果、TIGITがCD155を介してM1マクロファージ内のSHP-1をリン酸化することで、マクロファージによる細胞傷害活性と炎症性サイトカインの産生を抑制することが示唆された。TIGITは様々な免疫細胞を同時に抑制可能な非常に有望な抑制分子の候補となり得る可能性を示しており、上記内容を以て博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。		

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	野口 侑記
論文題名 Title	Human TIGIT on porcine aortic endothelial cells suppresses xenogeneic macrophage-mediated cytotoxicity (ブタ内皮細胞上ヒトTIGITはマクロファージ誘導性の異種細胞傷害を抑制する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 異種移植において、自然及び獲得免疫が引き起こす細胞性拒絶は依然として重大な問題であり、特にマクロファージの機能を制御することが、この種の拒絶をコントロールするのに効果的である可能性がある。本研究では、マクロファージを抑制する分子の中でも特にT-cell immunoglobulin and ITIM domain(TIGIT)に着目し、TIGITがマクロファージ誘導性の異種細胞拒絶にもたらす影響について検討した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 ブタ血管内皮細胞 (porcine aortic endothelial cell (PAEC)) とTIGIT遺伝子を導入しTIGITを発現させたPAEC/TIGITを、健康人の末梢血から採取したM1マクロファージと共培養し、その細胞傷害度をCounting beads assayを用いて評価した。M1マクロファージ上にはCD155が発現しており、PAEC/TIGITと共培養したM1マクロファージは細胞障害活性が有意に減弱した。そして、M1マクロファージ上のCD155を抗CD155抗体で処理して、TIGITとの反応を阻害した後に共培養を行うと、この減弱効果が検出できなくなった。 次に、抑制シグナル伝達経路として、PAECもしくはPAEC/TIGITと共培養後のマクロファージ中のリン酸化SHP-1をWestern blottingを用いて評価した。PAEC/TIGITと共培養したM1マクロファージ内で有意にリン酸化SHP-1が増加したが、PAEC/TIGITとM1マクロファージの直接接触をTrans-wellを用いて阻害すると、このリン酸化は起こらなくなった。 さらに、共培養後のマクロファージにおいて、炎症性及び抗炎症性サイトカインの発現をRT-PCRを用いて評価した。PAEC/TIGITと共培養したM1マクロファージは、有意に炎症性サイトカインであるIL-1 β 、IL-12、TNF- α の発現が抑制された。抗炎症性サイトカイン(IL-10、TGF- β)は増加傾向を認めたが有意差は得られなかった。	
〔総括(Conclusion)〕 本研究の結果から、TIGITはCD155を介してM1マクロファージ内のSHP-1をリン酸化することで、その細胞傷害活性と炎症性サイトカイン産生を抑制すると考えられ、TIGITは異種移植の細胞性拒絶に対して有効である可能性が示唆された。	