



Title	Human adipose-derived mesenchymal stem cells prevent type 1 diabetes induced by immune checkpoint blockade
Author(s)	堀谷, 恵美
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/89541
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 Name	堀谷 恵美
論文題名 Title	Human adipose-derived mesenchymal stem cells prevent type 1 diabetes induced by immune checkpoint blockade (免疫チェックポイント阻害薬投与により誘発される1型糖尿病への間葉系幹細胞投与効果の検討)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 近年、抗PD-1/PD-L1抗体などの免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が種々の悪性腫瘍に対して適応拡大されている。副作用としての急性発症/劇症1型糖尿病は、今後さらに増加すると予測されるが、有効な治療法が確立していない。間葉系幹細胞（MSC）は細胞治療として、抗線維化、組織再生、及び免疫調節に機能するとされる。当研究室ではMSC投与が大動脈縮窄（TAC）モデルマウスにおいて心機能を改善すること、その作用は血中のアディポネクチン（APN）、MSCに発現するT-カドヘリンに規定されるMSCのエクソソーム（Exo）産生に依存することを見出した。今回、ICIに誘発される1型糖尿病に対するMSCの治療効果を明らかにすることを目的として検討を開始した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 10週齢、雄性NOD/ShiJclマウスに、抗PD-L1モノクローナル抗体を投与することで、1型糖尿病が発症することを確認した。また同時にヒト脂肪由来MSC（hAD-MSC）を投与して血糖推移を検討した。さらに、膵臓の組織学的解析および膵インスリン含有量の比較を行ない、T細胞およびCxc19陽性の細胞障害性マクロファージ（MΦ）の浸潤を精査した。またヒト健常膵と抗PD-1抗体（nivolumab）および抗CTLA-4抗体（ipilimumab）投与後に劇症1型糖尿病を発症した症例の膵臓の免疫染色を行ない、上記の免疫細胞浸潤の有無を検討した。さらに、上記モデルにおけるMSCの効果発現メカニズムを検討するため、PKHラベルしたhMSCの局在評価、hMSC由来血中Exoの定量、並びにサイトカインのアレイ評価を行なった。 抗PD-L1抗体投与群では64%のマウスで糖尿病を発症したが、hAD-MSC投与によって19%と有意に抑制された。hAD-MSC投与群では膵β細胞面積割合および膵インスリン含有量が保たれていた。免疫染色では、抗PD-L1抗体投与により膵島内のCD3陽性T細胞とCxc19陽性MΦが有意に増加しており、β細胞間隙への浸潤を認めた。hAD-MSC投与群ではT細胞とCxc19陽性MΦは抗PD-L1抗体単独投与群と比較して有意に少なく、hAD-MSC投与により膵島内、特にβ細胞間隙への免疫細胞浸潤が抑制されていた。また、ICI投与により劇症1型糖尿病を発症後、2年経過した症例の膵島においても、CD3陽性T細胞およびCxc19陽性MΦの存在を認めた。また、NODマウスモデルにおいて、投与したMSCは肺に高密度に存在し、MSC投与群でhMSCに由来する血中Exoの著明な増加およびIL-6、IL-8の増加を認めた。 これらの結果より、MSC移植治療は、抗PD-L1抗体をはじめとするICIに伴う1型糖尿病の発症を抑制する可能性が示唆された。MΦはExoの主要な標的細胞とされており、Cxc19陽性MΦの数的減少及び位置的な変化にMSCが産生するExoが寄与している可能性が考えられる。 〔総括(Conclusion)〕 MSC移植治療は、抗PD-L1抗体を始めとするICIに伴う1型糖尿病の発症を抑制する可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 堀谷 恵美			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	下村 伸一郎 署名
	副 査	大阪大学寄附講座教授	中村 啓徳 署名
	副 査	大阪大学教授	江口 英利 署名

論文審査の結果の要旨

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）は種々の悪性腫瘍に有効性が示され、適応が拡大しているが、副作用である1型糖尿病には有効な治療法は確立していない。今回抗PD-L1抗体投与による1型糖尿病に対する間葉系幹細胞（MSC）の治療効果を明らかにすることを目的とした。

雄性NODマウスに抗PD-L1抗体を投与し、MSC投与の有無によって血糖推移、膵インスリン含有量、膵組織を比較した。ICI投与後に劇症1型糖尿病を発症したヒト膵臓の組織学的検討も加えた。さらに、PKHラベルしたhMSCの局在評価、hMSC由来血中Exoの定量を行なった。

MSC投与により糖尿病発症は有意に抑制され、膵インスリン含有量は保たれていた。また膵島内、特に β 細胞間隙へのT細胞、Cxc19陽性細胞障害性マクロファージ（M Φ ）の浸潤も抑制されていた。ヒト膵島内にもT細胞、Cxc19陽性M Φ を認めた。また、NODマウスモデルにおいて、投与したMSCは肺に高密度に存在し、MSC投与群でhMSCに由来する血中Exoの著明な増加を認めた。

以上より、MSC治療はICIに伴う1型糖尿病にも有効である可能性が示唆された。

上記研究業績は、学位授与に値するものと認める。