

Title	XCR1+ Conventional Dendritic Cell-Induced CD4+ T Helper 1 Cell Activation Exacerbates Cardiac Remodeling after Ischemic Myocardial Injury
Author(s)	乾, 洋勉
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92033
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	乾 洋 勉
論文題名 Title	<p>XCR1⁺ Conventional Dendritic Cell-Induced CD4⁺ T Helper 1 Cell Activation Exacerbates Cardiac Remodeling after Ischemic Myocardial Injury (XCR1陽性通常型樹状細胞によるCD4陽性Th1細胞の活性化が虚血心筋障害後の心筋リモデリングを増悪させる)</p>
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>虚血心筋障害後のリモデリングに対する炎症を標的とした治療は確立されていない。CD4陽性T細胞が虚血心筋障害後の修復期に重要な役割をしているという報告がある。高脂肪食 (HFD) にて冠動脈心疾患 (Coronary Heart Disease: CHD) を発症する虚血心筋障害モデルマウス (SRBI KOマウス) を用い、修復期からリモデリング期において治療標的となるCD4陽性T細胞の免疫応答の詳細を明らかにする。</p>	
<p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>SRBI KOマウスに7日間のHFDを与え、虚血心筋障害を誘導し、non-CHD、HFD-CHD、およびラットの虚血心筋障害後のリモデリングに対する抑制効果が知られているプロブコールを与えたHFD-CHD-P群の3群に経時的なFlow cytometryを行った。HFD-CHD-P群でEFの低下が抑制され、脾臓の拡大ならびに脾臓におけるCD45を陽性とする白血球系細胞の増加が抑制された心臓においてもCD4陽性T細胞が増加し、その中でも虚血心筋障害領域ではTh1が主に増加し、プロブコールにより減少を認めた。心臓におけるRNA-seqでは、CHD群でTh1の誘導に特異的なCXCR3の活性化が認められた。心臓のFlow cytometryの解析では、CXCR3のライガンドであるCXCL9、CXCL10の発現の高いXCR1陽性通常型樹状細胞 (conventional DC: cDC) が心臓で有意に増加していた。これらの結果は冠動脈結紮モデルでも同様であり、XCR1陽性cDCを心筋梗塞後欠損させることにより、CXCR3陽性のTh1が梗塞領域で減少し、心機能低下が抑制された。人の急性心筋梗塞剖検サンプルによる組織学的な解析においてもCXCR3陽性Th1とXCR1陽性cDCを心筋梗塞領域に認めた。</p>	
<p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>XCR1陽性cDCを介したCXCR3陽性Th1の抑制は虚血心筋障害後のリモデリングに対する新しい治療標的となる可能性が考えられた。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 乾 洋勉	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 坂田 泰史
	副 査 大阪大学教授 榎木 宏実
	副 査 大阪大学教授 武田 理光
論文審査の結果の要旨	
<p>心筋梗塞 (MI) 後の虚血性心筋症は予後不良であり、特異的な治療がない。虚血心筋障害後のリモデリング抑制が治療につながるが、そこへの免疫細胞の関与が注目され始めている。本研究は、高脂肪食負荷で虚血心筋障害が誘発されるSR-BI KO/ApoE61^{h/h} マウスと、冠動脈結紮によるMIモデルマウスを用い、虚血心筋障害後の心臓において、免疫細胞中、CD4⁺T細胞サブセットのTh1活性化が主であることを明らかにした。そして脂質異常症治療薬プロブコールがTh1活性化を抑制することを明らかにするとともに、Th1を誘導する通常型樹状細胞 (cDC) の一種であるXCR1⁺cDC1の同定と、CXCR3ケモカインシグナルを介した活性化メカニズムを解明した。さらにMI後の剖検症例でも、CXCR3⁺Th1とXCR1⁺cDCをMI領域で同定した。本研究は、虚血心筋障害後のリモデリングにおけるXCR1⁺cDC1を介したCXCR3⁺Th1活性化経路の重要性を初めて証明し、その抑制が新たな治療標的となる可能性を示しており、学位に値すると考える。</p>	