

5-2.

臍帯平滑筋細胞を用いた血管グラフトパッチの作製

(東京医科大学 細胞生理学分野、横浜市立大学 産婦人科教室)

○小嶋 朋之

(東京医科大学 細胞生理学分野)

横山 詩子

(横浜市立大学 循環制御医学)

依田 崇典、中村 隆、齋藤 純一

石川 義弘

(横浜市立大学 産婦人科教室)

宮城 悦子

【目的】 先天性心疾患への外科的治療では人工血管が必要である。しかし人工材料は成長しないため、患児の成長に伴い移植部位が相対的に狭窄し、再手術の可能性がある。そのため患児に合わせ成長するような人工血管があれば理想である。以前の研究では血管平滑筋細胞に静水圧を加えることで、細胞から立体構造を構成するのに必要なフィブロネクチンの合成を促進することを発見した。ラット平滑筋細胞に静水圧を加えることで細胞シートを作製し、ラットの大動脈に移植することに成功した。今回の研究の目的はヒト臍帯動脈平滑筋細胞に低酸素下で周期加圧を加えることで血管グラフトパッチを作製することと、低酸素下での周期加圧に対する細胞内メカニズムの解明である。

【方法】 ヒト臍帯動脈平滑筋細胞を播種し、24時間静置した。その後低酸素下 (O₂ 1%) で周期加圧 (110-180 kPa, 0.002 Hz) を加えた。この工程を繰り返して多層細胞シートを作製し、実験に用いた。作製した細胞シートの特性を調べるために張力測定や、組織染色を行った。また作製した細胞シートをラットの腹部大動脈に移植した。

【結果】 ヒト臍帯動脈平滑筋細胞に周期加圧を加えることで Factor X が上昇し、低酸素環境下で周期加圧を加えることでさらに上昇した。ヒト臍帯動脈平滑筋細胞に低酸素下で周期加圧を加えることでより強い細胞シートを作製できた。細胞シートを移植したラットは移植後3週間、3ヶ月、5ヶ月で解剖した。移植したグラフトパッチの内腔は移植後3週間で完全に内皮細胞で覆われていた。ヒト由来細胞は移植

後5ヶ月で完全に消失し、ラット由来細胞に置換されていた。

【結語】 ヒト臍帯動脈平滑筋細胞に低酸素下で周期加圧を加えることで、移植可能な血管グラフトパッチを作製することができた。細胞に低酸素下で周期加圧を加えることで Factor X が上昇するメカニズムについて更なる解明が必要である。

5-3.

Indirect suppression of CD4+ T cell activation by LAG3-mediated trogocytosis of MHC Class II

(免疫学分野)

○若松 英、町山 裕亮、豊田 博子
古畑 昌枝、矢那瀬紀子、横須賀 忠

LAG3 is one of the co-inhibitory receptors to regulate T cell activation and well-known to bind MHC class II (MHC-II). Since LAG3 is highly expressed on tumor-infiltrating T cells delivering exhausted phenotypes and the blockade of LAG3 enhances immune response to tumor in murine model, LAG3 is more focused as the third target of immune-checkpoint blockers. However, it remains unclear how LAG3 actually suppresses T cell activation. We here attempted to clarify this issue by using a unique molecular imaging system, antigen-presenting planar lipid-bilayers combined with a super-resolution microscopy. On lipid-bilayers, LAG3 on CD4+ T cells translocated into TCR microclusters and accumulated at the center of the immunological synapse forming a cSMAC dependently on LAG3-MHC-II binding. Also, not only TCR-bound MHC-II molecules but also TCR-unbound ones accumulated at the cSMAC by interaction of MHC-II to LAG3 on CD4+ T cells. Both peptide-MHC-II complexes were transferred from antigen-presenting cells (APCs) to LAG3-expressing CD4+ T cells possibly by trogocytosis. Furthermore, proliferation of CD4+ T cells was impaired by the reduction of MHC-II molecules on APCs by LAG3-expressing T cell. These data indicate a novel mechanism of indirect suppression of CD4+ T cell activation, in which T cells expressing LAG3 derives MHC-II from APCs in a trogocytotic and also peptide-independent manner.