

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 佐村 誠

〔題名〕

Combinatorial Treatment with Apelin-13 Enhances the Therapeutic Efficacy of a Preconditioned Cell-Based Therapy for Peripheral Ischemia

(血管成熟化因子アペリン-13と機能賦活化細胞移植の併用による新たな血管新生療法の開発)

〔要旨〕

末梢血単核球細胞 (PBMNC) に対する低酸素プレコンディショニングは、細胞機能を賦活化させ、細胞移植後の血管新生治療効果を増強させる。しかしながら、この治療法で得られた新生血管は未熟で非機能的であるため、重症虚血を改善するのに十分な治療法であるとは言い難い。本研究では、血管成熟化因子“アペリン-13”が細胞移植により誘導された新生血管の成熟化を誘導し得るか否か、また、本併用療法が重症下肢虚血に対する有効な治療法となり得るかを検証した。マウス下肢虚血モデルを用いた実験で、低酸素プレコンディショニングにより細胞機能を賦活化したPBMNC (H-PBMNC) の移植とアペリン-13投与との併用治療群において、血管新生効果と新生血管の成熟化が誘導され、それぞれの単独治療以上の効果が得られた。その作用機序として、アペリン-13は、H-PBMNCからのPDGF-BBとTGF- β 1の分泌を促進させ、さらに、血管平滑筋細胞 (VSMC) におけるPDGFR- β の発現亢進およびPDGF-BB存在下でのVSMCの増殖・遊走を促進させることを見出した。また興味深いことに、低酸素プレコンディショニングによりPBMNCにおけるアペリン受容体“APJ”の発現が亢進した。同様の結果は、マウス胸部大動脈を用いた*in vitro*リングアッセイにおいても確認され、H-PBMNCとアペリン-13が大動脈から発芽した新生血管周囲への壁細胞動員を相乗的に誘導し血管成熟を促進することを認めた。すなわちアペリン-13は、移植PBMNCと内在性VSMCの両細胞に作用し新生血管成熟を促すのである。これらの結果から、“低酸素プレコンディショニングにより細胞機能を賦活化したPBMNCの移植”と“アペリン-13”との併用療法は、重症下肢虚血に対する有効な治療戦略になると考える。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1447 号	氏 名	佐村 誠
論文審査担当者	主査教授	矢野 雅文	
	副査教授	白澤 文吾	
	副査教授	廣野 公一	
<p>学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)</p> <p>Combinatorial Treatment with Apelin-13 Enhances the Therapeutic Efficacy of a Preconditioned Cell-Based Therapy for Peripheral Ischemia (血管成熟化因子アペリン-13 と機能賦活化細胞移植の併用による新たな血管新生療法の開発)</p>			
<p>学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)</p> <p>Combinatorial Treatment with Apelin-13 Enhances the Therapeutic Efficacy of a Preconditioned Cell-Based Therapy for Peripheral Ischemia (血管成熟化因子アペリン-13 と機能賦活化細胞移植の併用による新たな血管新生療法の開発)</p> <p>掲載雑誌名 Scientific Reports 第6巻 第19379号 (2016年1月 掲載・掲載予定)</p>			
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>末梢血単核球細胞 (PBMC) に対する低酸素プレコンディショニングは、細胞機能を賦活化させ、細胞移植後の血管新生治療効果を増強させる。しかしながら、この治療法で得られた新生血管は未熟で非機能的であるため、重症虚血を改善するのに十分な治療法であるとは言い難い。本研究では、血管成熟化因子“アペリン-13”が細胞移植により誘導された新生血管の成熟化を誘導し得るか否か、また、本併用療法が重症下肢虚血に対する有効な治療法となり得るかを検証した。マウス下肢虚血モデルを用いた実験で、低酸素プレコンディショニングにより細胞機能を賦活化した PBMC (H-PBMC) の移植とアペリン-13 投与との併用治療群において、血管新生効果と新生血管の成熟化が誘導され、それぞれの単独治療以上の効果が得られた。その作用機序として、アペリン-13 は、H-PBMC からの PDGF-BB と TGF-β1 の分泌を促進させ、さらに、血管平滑筋細胞 (VSMC) における PDGFR-β の発現亢進および PDGF-BB 存在下での VSMC の増殖・遊走を促進させることを見出した。また興味深いことに、低酸素プレコンディショニングにより PBMC におけるアペリン受容体“APJ”の発現が亢進した。同様の結果は、マウス胸部大動脈を用いた <i>in vitro</i> リングアッセイにおいても確認され、H-PBMC とアペリン-13 が大動脈から発芽した新生血管周囲への壁細胞動員を相乗的に誘導し血管成熟を促進することを認めた。すなわちアペリン-13 は、移植 PBMC と内在性 VSMC の両細胞に作用し新生血管成熟を促すのである。これらの結果から、“低酸素プレコンディショニングにより細胞機能を賦活化した PBMC の移植”と“アペリン-13”との併用療法は、重症下肢虚血に対する有効な治療戦略になると考える。</p> <p>本研究は低酸素プレコンディショニングにより機能増強した末梢血単核球細胞移植とアペリン-13 投与の併用療法が、相乗的に機能的血管新生を誘導することを明らかにした。よって、学位論文として価値のあるものであると認められた。</p>			