

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 宮地 隆史

〔題名〕

Bone marrow-derived humoral factors suppress oxidative phosphorylation, upregulate TSG-6, and improve therapeutic effects on liver injury of mesenchymal stem cells

(骨髄由来液性因子は間葉系幹細胞の酸化的リン酸化を抑制、TSG-6産生を亢進し、肝障害に対する治療能を向上させる)

〔要旨〕

間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell: MSC) は各種再生療法への応用が期待される一方、その品質向上が求められている。我々は骨髄微小環境を再現して培養骨髄MSC (Bone marrow-derived MSC: BM-MSC) の幹性 (stemness) を維持すべく、全骨髄細胞による調整培地 (BM cells-conditioned medium: BMC-CM) を作成し、そのBM-MSCへの効果を評価した。BMC-CMは、長期培養ラットBM-MSCの細胞形態の変容や増殖能の低下を抑制するとともに、ミトコンドリア酸化的リン酸化 (OXPHOS) 活性を抑制し、OXPHOS抑制因子であるhypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 $\alpha$ ) やSirtuin 3、4、5 (Sirt3、Sirt4、Sirt5) のmRNA発現を亢進した。BMC-CMはさらに培養BM-MSCのTNF-stimulated gene 6 (TSG-6) 産生能を亢進させるとともに、四塩化炭素腹腔内反復投与ラットの肝障害に対する治療能を向上させた。BMC-CMから20~220nmの粒子を除去することによってこれらの効果が減弱することから、我々は骨髄由来エクソソームmiRNAsの解析を加えた。BMC-CM作成過程で増加する49のmiRNAsのうち、OXPHOS抑制やTSG-6発現亢進に関与する複数のmiRNAsが見いだされるとともに、その多くが肝疾患との関与が報告されるものであった。骨髄由来の液性因子は、肝再生療法に用いる培養BM-MSCの品質を向上させ得る。

作成要領

1. 要旨は、日本語で800字以内、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

## 学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1559 号	氏 名	宮地 隆史
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	久野 浩司	
	副査教授	坂井 功	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Bone marrow-derived humoral factors suppress oxidative phosphorylation, upregulate TSG-6, and improve therapeutic effects on liver injury of mesenchymal stem cells (骨髄由来液性因子は間葉系幹細胞の酸化的リン酸化を抑制、TSG-6 産生を亢進し、肝障害に対する治療能を向上させる)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Bone marrow-derived humoral factors suppress oxidative phosphorylation, upregulate TSG-6, and improve therapeutic effects on liver injury of mesenchymal stem cells (骨髄由来液性因子は間葉系幹細胞の酸化的リン酸化を抑制、TSG-6 産生を亢進し、肝障害に対する治療能を向上させる)			
掲載雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition (掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell : MSC) は各種再生療法への応用が期待される一方、その品質向上が求められている。我々は骨髄微小環境を再現して培養骨髄 MSC (Bone marrow-derived MSC : BM-MSC) の幹性 (stemness) を維持すべく、全骨髄細胞による調整培地 (BM cells-conditioned medium : BMC-CM) を作成し、その BM-MSC への効果を評価した。BMC-CM は、長期培養ラット BM-MSC の細胞形態の変容や増殖能の低下を抑制するとともに、ミトコンドリア酸化的リン酸化 (OXPHOS) 活性を抑制し、OXPHOS 抑制因子である hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1<math>\alpha</math>) や Sirtuin 3, 4, 5 (Sirt3, Sirt4, Sirt5) の mRNA 発現を亢進した。BMC-CM はさらに培養 BM-MSC の TNF-stimulated gene 6 (TSG-6) 産生能を亢進させるとともに、四塩化炭素腹腔内反復投与ラットの肝障害に対する治療能を向上させた。BMC-CM から 20~220nm の粒子を除去することによってこれらの効果が減弱することから、我々は骨髄由来エクソソーム miRNAs の解析を加えた。BMC-CM 作成過程で増加する 49 の miRNAs のうち、OXPHOS 抑制や TSG-6 発現亢進に関与する複数の miRNAs が見いだされるとともに、その多くが肝疾患との関与が報告されるものであった。骨髄由来の液性因子は、肝再生療法に用いる培養 BM-MSC の品質を向上させ得る。</p> <p>本研究は、骨髄由来液性因子の応用によって、肝再生療法に用いる培養骨髄間葉系幹細胞が高品質化される可能性を初めて示した論文である。よって、学位論文として価値あるものであると認めた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			