

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 仁志 麻衣子

〔題名〕

Mesenchymal stem cells induce a fibrolytic phenotype by regulating mmu-miR-6769b-5p expression in macrophages

(間葉系幹細胞は mmu-miR-6769b-5p の発現調節により線維溶解型マクロファージを誘導する)

〔要旨〕

非代償性肝硬変症に対する根治療法は肝移植のみだが実施は限られており、新規治療法の開発が望まれる。我々は自己骨髄間葉系幹細胞(BMSC)を用いた肝臓再生療法を開発し、臨床研究を実施してきた。BMSC 投与による肝線維化改善の機序は明らかになっておらず、本研究では、近年肝線維溶解に寄与すると報告されるマクロファージ (M ϕ) と BMSC の相互作用について検討した。

BMSC との共培養により Lipopolysaccharide(LPS)で刺激されたマウス骨髄由来 M ϕ (BMDM)の matrix metalloproteinase(MMP)9、MMP12、MMP13 発現は増加し、TNF α 発現は抑制された。共培養上清より抽出した細胞外小胞由来の microRNA (miR)についてマイクロアレイ解析を行い、高発現していた miR-6769b-5p の導入により LPS 刺激 BMDM の MMP9 発現は増加し、TNF α と IL-1 β の発現は抑制された。BMDM における miR-6769b-5p 発現は、LPS 刺激により減少し、BMSC との共培養により増加した。また、miR-6769b-5p 導入 LPS 刺激 BMDM の遺伝子発現についてマイクロアレイ、パスウェイ解析を行い、eukaryotic initiation factor 2 signaling の変動、ATF4 の発現低下を認めた。ATF4 をノックダウンした LPS 刺激 BMDM では、MMP9 の発現増加と TNF α 、IL-1 β の発現低下を認めた。以上より、BMSC は BMDM の miR-6769b-5p 発現を増加させ、ATF4 の発現抑制を介して MMP9 が高発現かつ炎症性サイトカイン発現が低下した線維溶解型 M ϕ を誘導することが示された。BMDM における miR-6769b-5p または ATF4 の制御は慢性肝疾患の治療に有用な可能性が示唆される。

学位論文審査の結果の要旨

令和3年1月8日

報告番号	甲 第 1614 号	氏 名	仁志 麻衣子
論文審査担当者	主査教授	永く野浩之	
	副査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	坂井 田 郎	
学位論文題名 (題名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Mesenchymal stem cells induce a fibrolytic phenotype by regulating mmu-miR-6769b-5p expression in macrophages (間葉系幹細胞は mmu-miR-6769b-5p の発現調節により線維溶解型マクロファージを誘導する)			
学位論文の関連論文題名 (題名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Mesenchymal stem cells induce a fibrolytic phenotype by regulating mmu-miR-6769b-5p expression in macrophages (間葉系幹細胞は mmu-miR-6769b-5p の発現調節により線維溶解型マクロファージを誘導する) 掲載雑誌名 Stem Cells and Development Vol.29 No.22 P.1457-1466 (令和2年11月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>非代償性肝硬変症に対する根治療法は肝移植のみだが実施は限られており、新規治療法の開発が望まれる。我々は自己骨髄間葉系幹細胞(BMSC)を用いた肝臓再生療法を開発し、臨床研究を実施してきた。BMSC 投与による肝線維化改善の機序は明らかになっておらず、本研究では、近年肝線維溶解に寄与すると報告されるマクロファージ (Mφ) と BMSC の相互作用について検討した。</p> <p>BMSC との共培養により Lipopolysaccharide(LPS) で刺激されたマウス骨髄由来 Mφ (BMDM) の matrix metalloproteinase (MMP)9、MMP12、MMP13 発現は増加し、TNFα発現は抑制された。共培養上清より抽出した細胞外小胞由来の microRNA (miR)についてマイクロアレイ解析を行い、高発現していた miR-6769b-5p の導入により LPS 刺激 BMDM の MMP9 発現は増加し、TNFαと IL-1β の発現は抑制された。BMDM における miR-6769b-5p 発現は、LPS 刺激により減少し、BMSC との共培養により増加した。また、miR-6769b-5p 導入 LPS 刺激 BMDM の遺伝子発現についてマイクロアレイ、パスウェイ解析を行い、eukaryotic initiation factor 2 signaling の変動、ATF4 の発現低下を認めた。ATF4 をノックダウンした LPS 刺激 BMDM では、MMP9 の発現増加と TNFα、IL-1β の発現低下を認めた。以上より、BMSC は BMDM の miR-6769b-5p 発現を増加させ、ATF4 の発現抑制を介して MMP9 が高発現かつ炎症性サイトカイン発現が低下した線維溶解型 Mφ を誘導することが示された。BMDM における miR-6769b-5p または ATF4 の制御は慢性肝疾患の治療に有用な可能性が示唆される。</p> <p>本研究は、間葉系幹細胞が mmu-miR-6769b-5p の発現調節により線維溶解型マクロファージを誘導することを示した論文である。よって、学位論文として価値あるものであると認められた。</p>			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。