

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 川本 大樹

〔題名〕

Extracellular vesicle microRNAs from human bone marrow MSCs suppress fibrogenesis of hepatic stellate cells by downregulation of RhoA signaling

(ヒト骨髄由来間葉系幹細胞の細胞外小胞に含まれる microRNA が、RhoA 活性の低下を介して肝星細胞の線維化を抑制する)

〔要旨〕

本研究では、骨髄間葉系幹細胞(bone marrow mesenchymal stem cells: BMSCs)が放出する細胞外小胞 (extracellular vesicles: EVs) に含まれる microRNA (miRNA) に着目し、肝星細胞 (hepatic stellate cells: HSCs) に対する抗線維化効果とその機序を検討した。健常者および肝硬変患者由来 MSC-EV、ならびに HSC の miRNA 発現プロファイルを網羅的に比較し、MSC-EV に高発現し HSC では低発現の miRNA を 11 種類の miRNA を候補として同定した。これらの miRNA mimic を HSC に導入し、線維化関連遺伝子 (α -smooth muscle actin: α -SMA、collagen I、elastin: ELN) の発現を評価した結果、miR-204-3p、miR-7977、miR-1237-5p、miR-5787、miR-6089 の 5 種類が抗線維化 miRNA として選抜された。5 個の miRNA カクテルを HSC に導入すると、 α -SMA、collagen I、ELN の発現が低下し、MSC-EV による抑制効果と同様だった。RNA-seq に基づく解析では RhoA 活性の有意な抑制が示され、G-LISA により RhoA 活性の低下が確認された RhoA 活性は細胞遊走に関与することから、HSC の遊走能を評価したところ、miRNA カクテルは活性化 HSC の遊走を有意に抑制した。以上より、BMSCs の MSC-EV に高発現している 5 種類の miRNA は、HSC における線維化関連遺伝子発現を抑制し、その機序として RhoA 活性の低下を介した HSC 活性化・遊走抑制が関与することが明らかとなった。

作成要領

1. 要旨は、800 字以内で、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

令和8年2月20日

報告番号	医博甲第1748号	氏名	川本 大樹
論文審査担当者	主査教授	朝霧 成孝	
	副査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	高見 太郎	
学位論文題目 Extracellular vesicle microRNAs from human bone marrow MSCs suppress fibrogenesis of hepatic stellate cells by downregulation of RhoA signaling (ヒト骨髄由来間葉系幹細胞の細胞外小胞に含まれる microRNA が、RhoA 活性の低下を介して肝星細胞の線維化を抑制する)			
学位論文の関連論文題目 Extracellular vesicle microRNAs from human bone marrow MSCs suppress fibrogenesis of hepatic stellate cells by downregulation of RhoA signaling (ヒト骨髄由来間葉系幹細胞の細胞外小胞に含まれる microRNA が、RhoA 活性の低下を介して肝星細胞の線維化を抑制する) 掲載雑誌名 STEM CELLS DOI: 10.1093/stmcls/sxag006 (2026 年 2 月掲載)			
著者 Daiki Kawamoto, Toshihiko Matsumoto, Tsuyoshi Fujioka, Shuhei Shinoda, Koichi Fujisawa, Tsuyoshi Ishikawa, Naoki Yamamoto, Taro Takami			
(論文審査の要旨) 本研究では、骨髄間葉系幹細胞(bone marrow mesenchymal stem cells: BMSCs)が放出する細胞外小胞 (extracellular vesicles: EVs) に含まれる microRNA (miRNA) に着目し、肝星細胞 (hepatic stellate cells: HSCs) に対する抗線維化効果とその機序を検討した。健常者および肝硬変患者由来 MSC-EV、ならびに HSC の miRNA 発現プロファイルを網羅的に比較し、MSC-EV に高発現し HSC では低発現している 11 種類の miRNA を候補として同定した。これらの miRNA mimic を HSC に導入し、線維化関連遺伝子 (α-smooth muscle actin: α-SMA、collagen I、elastin: ELN) の発現を評価した結果、miR-204-3p、miR-7977、miR-1237-5p、miR-5787、miR-6089 の 5 種類が抗線維化 miRNA として選抜された。5 種の miRNA カクテルを HSC に導入すると、α-SMA、collagen I、ELN の発現が低下し、MSC-EV による抑制効果と同様だった。RNA-seq に基づく解析では RhoA 活性の有意な抑制が示され、G-LISA により RhoA 活性の低下が確認された。RhoA 活性は細胞遊走に関与することから、HSC の遊走能を評価したところ、miRNA カクテルは活性化 HSC の遊走を有意に抑制した。以上より、BMSCs の MSC-EV に高発現している 5 種類の miRNA は、HSC における線維化関連遺伝子発現を抑制し、その機序として RhoA 活性の低下を介した HSC 活性化・遊走抑制が関与することを明らかにした。 以上により、学位論文として価値あるものと認めた。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。