

Exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate histone-induced acute lung injury by activating the PI3K/Akt pathway in endothelial cells

水田, 幸恵

<https://hdl.handle.net/2324/4475008>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c) The Author(s). 2020 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏 名： 水田 幸恵

論 文 名： Exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate histone-induced acute lung injury by activating the PI3K/Akt pathway in endothelial cells
(脂肪由来間葉系幹細胞 (ADSCs) 由来エクソソームはヒストン誘発性肺障害に対し PI3K/Akt 経路の活性化を介して内皮保護効果を発揮する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

敗血症は重症感染症に対して全身の宿主生体反応の制御不全により臓器機能不全を呈している状態である。急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) は敗血症の重篤な合併症である。敗血症や ARDS は集中治療室における罹患率、致死率の高い疾患であるにも関わらず、根本的な治療法は未だにない。これまで、脂肪由来間葉系幹細胞 (adipose-derived mesenchymal stem cells: ADSCs) を含む間葉系幹細胞が種々の機序で ARDS や敗血症に対して治療効果を有することが、基礎及び臨床研究の分野で報告されている。しかし、そのメカニズムに関しては未だ不明な部分が残されており、詳細な解明は将来的な幹細胞治療開発において意義が高いと考えられる。近年、敗血症の病態では、好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) や、damage-associated molecular patterns (DAMPs) 等に含まれる細胞外ヒストンが内皮細胞障害を誘発すると報告された。本研究では、内皮障害を模した比較的新たな実験モデルである、ヒストン誘発内皮障害モデルを用いて ADSCs の内皮細胞への保護効果とその機序に関して明らかにすることを目的とした。

まず C57BL/6N マウスにヒストンを静脈投与することで肺内皮障害モデルを作成した。ADSCs 投与群と対照群における生存率、肺血管透過性及び、組織学的変化を評価した。さらに ADSCs によるパラクライン効果を明らかにするために、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells: HUVECs) を用いて非接触共培養を行い、培地中にヒストンを添加するモデルを作成した。また、エクソソームによるパラクライン効果を検証するため、エクソソームの抽出と、エクソソーム合成阻害を行った ADSCs を作成した。さらに内皮保護の機序解明のため、microRNA-126 (miR-126) を過剰発現および阻害した ADSCs を作成し検討を行った。

マウスへ ADSCs を投与すると、ヒストン誘発性の肺間質浮腫および血管透過性亢進が軽減され、生存率が改善した。投与された ADSCs は肺の損傷部位に集積し、アポトーシスを軽減した。細胞モデルでは、ADSCs は Akt リン酸化を通して HUVECs のヒストン誘発性アポトーシスを抑制した。また、ADSCs のエクソソーム合成を阻害するとそれらの効果が阻害された。マウスのヒストン投与モデルでも、ADSCs は Akt リン酸化を介して肺保護効果を発揮しており、エクソソーム合成阻害および PI3K/Akt シグナル伝達経路阻害で治療効果が阻害された。ADSCs とエクソソーム中の miR-126 発現はヒストン添加で増加した。miR-126 inhibitor を導入し miR-126 の発現を阻害した ADSCs を用いて、HUVECs との共培養ヒストン添加実験を行うと、Akt リン酸化及び内皮保護効果は阻害された。

本研究では、ADSCs が分泌したエクソソームを介してパラクライン効果を発揮し、内皮細胞の

PI3K/Akt 経路を活性化することでアポトーシスを軽減し、ヒストン誘発内皮細胞障害に対する保護効果を発揮したと考えられた。さらに ADSCs 由来の miR-126 が 内皮細胞の PI3K/Akt 経路の活性化に関与していることが示唆された。現在、ADSCs を用いた COVID-19 肺炎を含む重症 ARDS や敗血症に対する臨床試験が開始されているが、内皮細胞障害は COVID-19 における致命的イベントの主要因であると報告されている。本研究で明らかになった ADSCs による内皮保護効果は、敗血症や ARDS に対する幹細胞治療の開発に新たな知見を提供するものと考えられる。