

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.

(別紙様式2)

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			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	中村 雅史
	副査	九州大学	教授	神野 尚三
	副査	九州大学	教授	笹栗 俊之

論文審査の結果の要旨

これまで間葉系幹細胞を用いた急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) や敗血症に対する治療効果の報告が、基礎研究だけでなく臨床においても徐々に増えてきているが、その機序は完全には解明されていない。申請者は内皮細胞障害に着目し、脂肪由来間葉系幹細胞 (adipose-derived mesenchymal stem cells: ADSCs) を用いた治療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。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。ヒストン投与により致命的な肺間質浮腫と血管透過性亢進が誘発されたが、ADSCs投与によりこれらの所見は軽減された。投与されたADSCsは肺の傷害部位に集積し、アポトーシスを抑制した。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) との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。in vivoでの結果と一致して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。一方、ADSCsでのエクソソーム合成を抑制すると内皮保護効果が発揮されなかった。またADSCsのmiR-126発現を阻害すると、Aktリン酸化及び内皮保護効果が抑制された。以上よりADSCs由来エクソソームがPI3K/Akt 経路の活性化を介しヒストン誘発内皮細胞障害に対する保護効果に寄与していると考えられた。ADSCsの内皮保護効果は、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可能性がある。

今回得られた知見は、敗血症やARDSに対する幹細胞治療の開発に資する結果と考えられた。

本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお、本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。