

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 加藤 友大

論 文 題 目

Treatment with adipose-derived regenerative cells enhances ischemia-induced angiogenesis via exosomal microRNA delivery in mice

(マウスにおいて、脂肪組織由来間葉系前駆細胞はエクソソームを介したマイクロRNA分泌により虚血下での血管新生を促進する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

碓氷章孝 


名古屋大学教授

委員

尾崎 弘文 


名古屋大学教授

委員

葛谷雅文 

名古屋大学教授

指導教授

室原豊明 

論文審査の結果の要旨





今回、脂肪組織由来間葉系前駆細胞 (ADRCs) のエクソソーム分泌を、異なる経路を阻害する 2 つの阻害剤、GW4869 及び manumycin A を用いて阻害した。マウス下肢虚血モデルにおいて、GW4869 で処理した ADRCs を移植した群では ADRCs を移植した群と比較して血流の回復が低下したが、manumycin A で処理した群では有意な差を認めなかった。GW4869 で処理した ADRCs の培養上清液は、ADRCs の培養上清液と比較して血管内皮細胞の遊走能促進効果が低下しており、また、培養上清液中に分泌されたエクソソームに含まれる血管新生作用を持つ特定のマイクロ RNA (miRNA) の発現が低下していた。これらの結果から、ADRCs のもつ血管新生作用は、ADRCs が分泌するエクソソームに含まれる特定の miRNA が関与していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ADRCs の持つ血管新生作用については、これまでに様々な機序が報告されており、VEGF、HGF、SDF-1 といった様々なサイトカインを分泌する ADRCs の傍分泌作用が主要な機序として知られている。また、マクロファージを介した抗炎症作用の関与も報告されている。最近では ADRCs が分泌する miRNA の関与が示唆されている。
2. 細胞から分泌される細胞外小胞はエクソソームと微小小胞体、アポトーシス小体の大きく 3 つに大別される。エクソソームは 30-150nm の大きさで多胞性エンドソームを介して分泌され、複数の生合成経路が知られている。一方、微小小胞体は 100-150nm の大きさで直接細胞膜から出芽する。また、アポトーシス小体はアポトーシスの際に分泌され、1-5 μ m と大きい。
3. ADRCs によって分泌されたエクソソームが、ADRCs の持つ血管新生作用に寄与していることを示唆する先行論文が散見される。一方で、エクソソームの生成経路による機能の違いは明らかにされていないことが多い。本研究により、特定の生成経路に由来するエクソソームの亜集団が、血管新生を促進する特定の miRNA を含有し、亜集団ごとに異なった機能を持つことが示唆された。
4. 現在、ADRCs を含む細胞治療や増殖因子の体内での発現を促進する遺伝子治療薬などの開発が行われている。一方で、病状が進行し、下肢切断を免れない患者も多く、重症虚血肢に対するさらなる治療法の開発が求められている。本研究で得られた知見は、エクソソームを用いた、重症虚血肢に対する非細胞治療法の開発に役立つと期待される。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	加藤 友大
試験担当者	主査	碓氷章孝 	副査 ₁	尾崎 三汰 
	副査 ₂	葛谷雅文 	指導教授	室原豊明 
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 脂肪組織由来間葉系前駆細胞が血管新生を促進するメカニズムについて 2. 細胞から分泌される小胞の概要について 3. 本研究と先行研究との違いについて 4. 重症虚血肢の治療の今後の展望と本研究の意義について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				