



Title	Systemic administration of induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells improves cardiac function through extracellular vesicle-mediated tissue repair in a rat model of ischemic cardiomyopathy
Author(s)	河住, 亮
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101814
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	河住 亮
論文題名 Title	Systemic administration of induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells improves cardiac function through extracellular vesicle-mediated tissue repair in a rat model of ischemic cardiomyopathy (iPS細胞由来間葉系幹細胞の全身投与は細胞外小胞による組織修復を介してラット虚血性心筋症モデルにおいて心機能を改善させる)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕 薬物抵抗性の重症心不全に対する心臓再生治療として低侵襲で免疫抑制剤を必要としない新規の細胞治療の開発が必要とされている。iPS細胞由来間葉系幹細胞(induced-pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cell: iPS-MSC)は多分化能と自己複製能、免疫調整能といったMSCの性質を有し、ホーミング作用や細胞外小胞(Extracellular vesicles: EVs)の分泌を介して全身投与によっても効果が期待できる細胞である。またiPS-MSCは単一ドナーの体細胞から作製でき、ドナー組織の質に依存せず、大量培養が可能なiPS細胞から誘導可能であり、最適なMSCの供給源として考えられている。今回我々は虚血性心筋症(Ischemic cardiomyopathy: ICM)モデルラットに対するiPS-MSCの全身投与の治療効果を評価し、心筋に対する作用機序を解明することを目的とし研究を行った。	
〔方法 (Methods)〕 SDラット(6週齢雄)の冠動脈左前下行枝を結紮しICMモデルを作成。iPS-MSC 1×10^6 cellsを経頸静脈的に一週間おきに計4回投与施行した群(iPS-MSC群)と生理食塩水を投与した群(Control群)において、心臓超音波検査による心機能(LVEF, LVdd, LVDs)、組織学的評価(血管密度、線維化率)を行い比較検討した。各臓器への細胞局在評価は細胞トラッキング色素を使用してiPS-MSCを標識し、全身投与24時間後に各臓器(心臓、肺、肝臓、脾臓)を摘出し免疫蛍光染色によってiPS-MSCの臓器局在を評価した。またEV放出タンパクであるAlixをsiRNAによってノックダウンしたiPS-MSC(siAlix-iPS-MSC)を作成し、Western Blotによってノックダウン効果を確認。ICMモデルラットに同様のプロトコールで複数回全身投与を行い、治療効果(心機能、血管密度、線維化率)の変化を評価した。またin vitroにおいてiPS-MSCのEVからmiRNAを抽出してmiRNA sequenceを行い、心筋組織から抽出したtotal RNAによるRNA sequenceの結果と併せて発現変動遺伝子解析、GOエンリッチメント解析、miRNAのターゲット予測を行った。	
〔成績(Results)〕 iPS-MSC群においてControl群と比較し有意なLVEFの改善($48.6 \pm 3.4\%$ vs $36.1 \pm 4.0\%$, $p < 0.0001$)、左室リモデリングによるLVDs拡大速度の減少(6.22 ± 0.69 vs 7.26 ± 1.19 , $p = 0.018$)、繊維化率の有意な縮小($8.18 \pm 1.7\%$ vs $15.49 \pm 2.91\%$, $p < 0.0001$)、border zoneにおける血管密度の有意な増加($3813.9 \pm 624.9/\text{m}^2$ vs $2037.7 \pm 478.8/\text{m}^2$, $p < 0.0001$)を認めた。iPS-MSC投与24時間後において、細胞は肺、心臓のborder zoneの血管周囲に多く集積を認めた。siAlix-iPS-MSC群においてはiPS-MSC群と比較し心機能改善効果が有意に低下した($41.5 \pm 4.5\%$ vs $48.6 \pm 3.4\%$, $p = 0.0019$)。RNA sequenceから得られた発現変動遺伝子解析ではiPS-MSC群において、血管新生、抗アポトーシス、組織修復に関与するPathwayの促進、炎症、免疫に関するpathwayの抑制が示唆された。またmiRNA sequenceの結果から細胞骨格タンパクに関する遺伝子(CTTN)がEVに含まれるmiRNAのターゲットの候補として挙げられた。	
〔総 括(Conclusion)〕 iPS-MSCの頸静脈複数回全身投与はEV放出を介して、血管新生、繊維化抑制を促進しICMモデルラットの心機能を改善させた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)				河住 亮	
論文審査担当者		(職)	氏	名	
	主	査	大阪大学教授	高川 繁	署名
	副	査	大阪大学教授	新谷 稔	署名
	副	査	大阪大学教授	島津 研三	署名
論文審査の結果の要旨					
<p>本研究ではiPS細胞由来間葉系幹細胞（iPS-MSC）の経静脈投与がラットの虚血性心筋症モデルにおいて心機能改善効果をもたらすことを示した。治療のメカニズムとして血管新生作用や抗線維化作用とともに、障害部位への細胞のホーミングによる局所での作用が関与している可能性を示した。また間葉系幹細胞から分泌される細胞外小胞（EV）に着目し、EV放出タンパクであるAlixをノックダウンすることで、EVがiPS-MSCの心筋に対する治療効果の重要な因子であることを示した。また組織のRNAシーケンス解析により、iPS-MSCが血管新生作用、組織修復作用、抗炎症作用、免疫調整作用等の作用によって障害心筋に治療効果を及ぼし、心機能を改善させることを示した。</p> <p>本研究は心臓病に対する間葉系幹細胞をはじめとする細胞治療の開発を進めていく上で重要な知見になると考えられ、学位に値するものと認める。</p>					