



Title	Endogenous Mesenchymal Stromal Cells in Bone Marrow are Required to Preserve Muscle Function in Mdx Mice
Author(s)	藤田, 諒
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51986
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	藤田 諒
論文題名 Title	Endogenous Mesenchymal Stromal Cells in Bone Marrow are Required to Preserve Muscle Function in Mdx Mice (内在性骨髄間葉系間質細胞はDuchenne型筋ジストロフィーマウスの骨格筋再生をサポートする)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 骨髄間葉系間質細胞 (Bone marrow-mesenchymal stromal cells; BM-MSC) は骨や脂肪といった間葉組織への分化能を有するだけでなく、炎症抑制作用を持つことが知られている。そのため、さまざまな損傷モデルにおいて、培養されたBM-MSCを投与することにより、その有効性が明らかとなっている。しかしながら、内在性 BM-MSC の役割や損傷再生時における意義や貢献については十分に明らかでない。また、BM-MSC は骨髄内において非均質な細胞集団として知られており、組織再生に寄与する BM-MSC 集団の同定は今後の再生医療研究において重要な課題である。そこで、我々は損傷モデルとして Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) モデルマウス (mdx) を使用し、(1) 骨格筋再生時における内在性 BM-MSC の寄与、(2) 骨格筋再生における重要な BM-MSC 集団の同定とその細胞集団の遺伝子発現解析、及び (3) BM-MSC による筋再生メカニズムを検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 慢性的な損傷により BM-MSC 数や集団の変化を検討した結果、10 週齢 mdx マウスは野生型 (WT) マウスと比較して、有意にコロニー形成数が減少し、さらにLineage (Lin)-/ckit-/CD106+/CD44+ (以下;CD44+), Lin-/ckit-/CD106+/CD44- (以下;CD44-) の二つの MSC 集団の割合が減少していることが明らかとなった。この変化は筋ジストロフィーの症状発症直後の 3 週齢の mdx マウスでは観察されず、骨髄内 MSC は筋損傷にตอบสนองして徐々に減少していくことが示唆された。 次に放射線を全身照射した3週齢 mdx マウスに BM-MSC の減少が確認された 10週齢 mdx マウスの骨髄細胞を骨髄移植し (Mdx-mdx)、骨格筋再生に与える影響を検討した。対象群として 10 週齢 WT マウス骨髄細胞を移植した (Mdx-wt)。Mdx-mdx マウスは Mdx-wt に比べ、骨格筋機能の低下と炎症に関わる遺伝子発現の上昇、及び線維化の進行が観察された。これらの結果から、上述した内在性 BM-MSC 集団は mdx マウスの筋再生維持において重要である可能性が示唆された。次に、CD44+、及びCD44- 細胞の遺伝子発現プロファイルを次世代シーケンサーにより網羅的に解析した。CD44+ 細胞は増殖が速く、細胞遊走に関わる遺伝子発現が高い集団であること、一方 CD44- 細胞は骨髄内で造血幹細胞のニッチ細胞としての機能に必要な遺伝子を強く発現していることが明らかとなった。網羅的解析結果と一致して、CD44+ 細胞は他の非血球集団に比べ、損傷骨格筋へ有意に集積しており、集積した CD44+ 細胞は抗炎症物質である TNF-α stimulated gene 6 protein (TSG-6) を損傷骨格筋で高発現していた。最後に CD44+ 細胞が筋再生サポートするかを検討した。CD44+ 細胞を投与した骨格筋は炎症が抑制され、サテライト細胞の活性化と筋線維サイズの上昇が観察された。さらにこの筋再生メカニズムに TSG-6 を介した経路が一部関与していることが明らかとなった。 〔総 括(Conclusion)〕 本研究は DMD モデルマウスにおける内在性 BM-MSC 集団が骨格筋再生に関与し、さらにどのような BM-MSC 集団が貢献し得るかを検証した。骨髄内では CD44- 細胞は造血幹細胞のニッチ細胞として働く可能性が示唆され、一方、CD44+ 細胞は損傷骨格筋へと遊走する BM-MSC であることがわかった。また CD44+ 細胞は一部 TSG-6 依存的に炎症を抑制し、サテライト細胞を活性化することで骨格筋再生をサポートすることが明らかとなった。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 藤田 諒

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授	金 田 安 史
	副 査 大阪大学教授	大 園 恵 一
	副 査 大阪大学教授	望 月 秀 樹

論文審査の結果の要旨

骨髄間葉系間質細胞 (Bone marrow-mesenchymal stromal cell; BM-MSC) は骨髄の中で造血幹細胞の支持細胞として一般的に機能していることが知られている。さらに培養されたBM-MSCを投与することにより、損傷時におけるその有効性が明らかになりつつある。しかしながら、現在まで内在性のBM-MSCが末梢組織の組織再生に貢献するか否かについての知見は少なく、また非常に非均質なBM-MSC集団のうち、どのようなBM-MSC集団が再生に寄与しているか、さらにどのような分子メカニズムで再生促進するかについては明らかでなかった。これらの課題に答えることは、BM-MSCの機能を利用した再生医学について大きな貢献をし得ると考えられる。本研究はDuchenne型筋ジストロフィーモデルマウスを利用し、骨格筋再生へと貢献する特徴的なBM-MSCの同定を行い、さらに、その細胞集団による骨格筋再生をサポートするメカニズムの一端を明らかにした。よって、この成果は学位の授与に値すると考えられる。