

Title	Bone marrow-derived mononuclear cell therapy can attenuate systemic inflammation in rat heatstroke
Author(s)	梅村, 穰
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72544
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 梅村 稔	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 嶋 津 岳 士
	副 査 大阪大学教授 藤 野 裕 士
	副 査 大阪大学教授 朝 夏 和 典
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>本研究は重症熱中症に対する骨髄由来単核球細胞 (BMMNCs) 移植の有効性を評価する目的で行われた。BMMNCsは、骨髄由来の分化多能性を有する細胞であり、近年ではその移植療法が抗炎症作用、組織修復作用を発揮し、急性炎症性疾患の病態を改善させる可能性が報告されている。我々は、全身麻酔下にラットに熱侵襲を加えて、熱中症ラットモデルを作成した。健常ラットの大腿骨、脛骨より骨髄液を採取し、BMMNCsを単離した後、熱中症ラットモデルに静注投与した。BMMNCs移植群は非移植と比較して7日間生存率が有意に高く、また移植後3、6、12時間後の炎症性サイトカイン、血管内皮関連マーカーの濃度が低かった。また非移植の肺組織には間質浮腫、血管内皮障害などの著明な炎症所見を認めたが、BMMNCs移植群ではいずれも軽減されていた。以上より熱中症に対するBMMNCs移植は、過剰な炎症反応の抑制し、臓器障害や生命予後を著明に改善する可能性が示された。本研究は熱中症及び急性炎症性疾患の新しい治療法の可能性を示したもので、学位の授与に値すると思われる。</p>	

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	梅村 穰
論文題名 Title	Bone marrow-derived mononuclear cell therapy can attenuate systemic inflammation in rat heatstroke (ラットモデルを用いた熱中症に対する骨髄由来単核球細胞移植治療の有効性の検討)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>熱中症は高温環境下で発生する身体適応障害の総称で、体温上昇と高度脱水による循環不全をきたし、重症例では多臓器障害が生じる。これまでに我々は熱中症ラットモデルにおいて高体温時に全身性炎症反応、血管内皮障害、多臓器障害が進行することを報告した。骨髄由来単核球細胞 (BMMNCs) 移植は抗炎症作用、組織修復作用を介して急性炎症病態における侵襲を制御するとされ、今までに虚血性再灌流障害や敗血症など、いくつかの動物モデルにおいて病態改善効果が報告されている。本研究の目的は熱中症にともなう全身性炎症に対して、BMMNCs移植による病態改善効果を評価し、またその作用メカニズムを解明することである。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>実験にはspecific pathogen-free (SPF) のWistarラット、およびGFPラット (CAG-EGFP) の雄12週齢(250-300g)を使用した。熱中症モデルは全身麻酔下のラットに対して小動物用体温保持装置による暑熱暴露 (直腸温が5分間で約1度上昇するペースで加温し、41.8 ± 0.2度で30分間維持) を行うことで作成した。BMMNCsの単離は、健常ラットの大腿骨、脛骨より骨髓液を採取した後、密度勾配遠心法によって行った。単離したBMMNCsは暑熱暴露直後の熱中症モデル一頭体に対して5.0×10^6個を静注投与した。コントロール群 (熱中症作成、治療なし)、BMMNC群 (熱中症作成、BMMNCs投与)、sham群 (熱中症なし、治療なし) の3群に分けて検討した。</p> <p>7日間生存率はコントロール群 41.7% (5/12)、BMMNCs群 83.3% (10/12)で、BMMNCs群ではコントロール群に比べて有意に生存率が高かった ($p=0.021$)。コントロール群における血清中のIL-6、TNF-α、IL-1β、ヒストンH3濃度は、暑熱暴露から3、6、12時間後全においてsham群よりも有意に高かった。BMMNCs投与群における、これらのサイトカイン濃度は全ての測定時間でコントロール群よりも低い傾向があり、特に3時間後のIL-6と3、6、12時間後のヒストンH3濃度は有意に低かった。組織学的検査において、コントロール群では侵襲暴露後6時間後の肺組織で、間質浮腫、肺胞構造の破綻、血管内皮障害などの著明な炎症所見を認めたが、BMMNCs群ではこれらの所見が抑制されていた。またGFPラット由来のBMMNCsを移植した熱中症モデルでは、暑熱暴露から24時間後の肺、腎臓、脾臓など多様な臓器におけるGFP陽性細胞を認めたが、7日後、14日後の臓器ではGFP陽性細胞は認めなかった。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>急性炎症病態に対するBMMNCs移植は、過剰な炎症反応の抑制を通して侵襲反応を制御し、臓器障害や生命予後を改善する可能性が示された。</p>	