

Title	BONE MARROW-DERIVED MONONUCLEAR CELL TRANSPLANTATION CAN REDUCE SYSTEMIC INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL GLYCOCALYX DAMAGE IN SEPSIS
Author(s)	松原, 庸博
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87900
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 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	松原 庸博
論文題名 Title	BONE MARROW-DERIVED MONONUCLEAR CELL TRANSPLANTATION CAN REDUCE SYSTEMIC INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL GLYCOCALYX DAMAGE IN SEPSIS (敗血症において骨髓由来単核球細胞移植は全身炎症および血管内皮グリコリックス障害を軽減する)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 敗血症は、感染に対する宿主の反応の異常によって引き起こされる生命を脅かす臓器障害と定義される複数の臓器障害と高い死亡率を伴う疾患であり、敗血症の予後改善は喫緊の課題である。最近、敗血症の病態において、血管内皮グリコリックスが注目されている。血管内皮のグリコリックス層の分解は、全身の炎症の進行や臓器の機能障害と相関していると報告されており、血管内皮グリコリックス層を保護・修復することは、敗血症の予後を改善する治療戦略となりうる。骨髓由来単核球細胞 (Bone Marrow Derived Mononuclear Cells; BMMNCs) は、骨髓由来の未分化細胞集団である。BMMNCsは宿主を保護する抗炎症作用を持ち、虚血再灌流や重症熱中症などの全身性炎症による臓器障害を軽減することが示唆されており、さらにBMMNCsは内皮前駆細胞、間葉系幹細胞などの前駆細胞が含まれており、生体損傷に対する再生能力を有することが報告されている。我々は、BMMNCsの抗炎症作用と再生作用により、血管内皮グリコリックス層を保護することで、敗血症における全身の炎症反応とそれに続く臓器機能障害を軽減できるのではないかと仮説を立てた。本研究の目的は、敗血症モデルラットにおいて、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。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 実験にはspecific pathogen-freeのWistarラットのオス12週齢を使用した。敗血症モデルは全身麻酔下に盲腸結紮穿刺により作成した。BMMNCs溶液の作成は、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。BMMNCs溶液は盲腸結紮穿刺処置の30分後に敗血症モデル一頭体に対して5.0×10^6個を尾静注投与した。コントロール群 (敗血症あり、治療なし)、BMMNCs群 (敗血症あり、治療あり)、Sham群 (敗血症なし、治療なし) の3群に分けて検討した。 7日間生存率はコントロール群 25% (4/16)、BMMNCs群 75% (12/16) 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 ($p=0.005$)。コントロール群における血清中のIL-1β、IL-6、TNF-α、Syndecan-1濃度は処置後から3、6、12時間後全てにおいて、Sham群よりも有意に高かった。BMMNCs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6時間後のIL-6と12時間後のTNF-α、6時間後のSyndecan-1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処置後6時間後の肺組織で間質浮腫、肺胞構造の破綻、好中球浸潤などの著明な炎症所見を認めたが、BMMNCs群ではこれらが抑制されていた。コントロール群の処置後6時間後の肺組織において、肺の組織切片の蛍光免疫染色では血管内皮グリコリックス層の主要成分であるSyndecan-1の発現は、sham群と比較して著明に低下していたが、BMMNCs移植群では発現が保たれていた。さらに走査型電子顕微鏡で、BMMNCs移植群ではコントロール群と比較し、血管内皮グリコリックスが保たれていることが確認された。 〔総括(Conclusion)〕 敗血症病態に対するBMMNCs移植は、過剰な炎症反応の抑制し、血管内皮保護作用を発揮し、臓器障害や生命予後を改善する可能性が示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松原 庸博			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	織田 順 署名
	副 査	大阪大学教授	藤 野 裕 士 署名
	副 査	大阪大学教授	忍 野 賢 二 署名

論文審査の結果の要旨

本論文は敗血症病態において、自家骨髄由来単核球を投与することにより、過剰な炎症反応を抑制し、血管内皮保護作用を発揮することで生命予後を改善する可能性を示した論文である。筆者は骨髄由来単核球の持つ抗炎症作用と再生作用により、血管内皮グリコカリックス層を保護することで、敗血症の臓器障害を改善できるのではないかという仮説を立て以下の実験を行った。盲腸結紮穿孔により誘導した敗血症ラットモデルを作成し、健常ラットの大腿骨・脛骨から抽出した骨髄由来単核球を敗血症ラットに投与し、7日間生存率の改善、炎症性サイトカインの低下、臓器障害の改善および電子顕微鏡を用いて血管内皮細胞を覆う血管内皮グリコカリックスの構造が保たれていることを確認した。本研究は敗血症治療において新たな可能性を提示し、骨髄由来単核球投与により血管内皮グリコカリックスが保護されることを初めて形態学的に示した研究という点で意義がある。以上より、学位の授与に値するものと認める。