



Title	Aging impairs the ability of vascular endothelial stem cells to generate endothelial cells in mice
Author(s)	清水, 奨太
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/95941
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。

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	清水 奨太
論文題名 Title	Aging impairs the ability of vascular endothelial stem cells to generate endothelial cells in mice (加齢は血管内皮幹細胞の内皮細胞産生能を低下させる)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>血管内皮幹細胞は血管の再生や恒常性維持に寄与する組織常在型の幹細胞であり、CD157抗原で標識される。幹細胞の枯渇および機能低下は個体の老化を引き起こす主要な原因の一つであるとされており、種々の幹細胞において多様な加齢性変化が報告されている。また近年では加齢による血管の過疎化を抑制することでマウスの寿命が延長することが示されるなど、血管と老化の関連性に注目が集まっている。しかし、血管内皮細胞における加齢性変化は未解明であり、本研究では特に血管内皮幹細胞の細胞数や内皮細胞産生能に注目して加齢性変化の解析を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>まず、肝臓における血管内皮幹細胞の細胞数の変化をフローサイトメトリー及び免疫染色により解析した。その結果、24月齢を超える老齢マウスにおいて血管内皮幹細胞の減少および肝臓類洞血管の過疎化が認められた。in vitroにおける内皮細胞産生能をコロニーアッセイにより評価したところ、肝臓および肺から分離した血管内皮幹細胞において、加齢によるコロニー形成能の低下が認められた。さらに急性肝障害モデルマウスへの移植実験により、in vivoにおける肝臓血管内皮幹細胞の血管への貢献性を評価した。老齢レシピエントに移植した場合、老齢ドナー由来の血管内皮幹細胞は若齢ドナー由来のものと比較して、血管への貢献性が低下していた。しかし、この傾向は若齢レシピエントに移植した場合は認められなかった。続いてRNA-シーケンスにより、加齢による肝臓の血管内皮細胞の遺伝子発現変化を解析したところ、細胞接着因子の発現上昇をはじめとした炎症性シグナルの活性化が認められた。定量PCRでは、これらの遺伝子発現変化が血管内皮幹細胞にも見られることが確認された。なお、老齢マウスの肝臓ではCD45陽性細胞が増加しており、公共データ (Tabula Muris Senis) を用いたシングルセル解析ではそれらの免疫細胞の多くはT細胞や単球/マクロファージ系の細胞であり、Ccl4、Ccl5、Ccl9、Il1bなどの種々のサイトカインを発現していることが示唆された。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>本研究により、加齢に伴って肝臓におけるマウス血管内皮幹細胞の細胞数が低下することおよびその血管内皮細胞産生能が低下することが示された。また遺伝子発現解析の結果、老齢マウスの血管内皮細胞を特徴づける変化として、炎症性シグナルの活性化が認められた。今後、加齢性炎症と血管内皮幹細胞の機能低下との関連性について、因果関係やそのメカニズムをはじめとしたより詳細な解析を行うことで、血管内皮幹細胞の機能維持を介した新たな抗老化戦略の開発につながることを期待される。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 清水 奨太	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 高倉 伸幸
	副 査 大阪大学教授 原 英 二
副 査 大阪大学教授 石谷 太	
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>本審査に提出された論文において、申請者は加齢に伴って肝臓の血管内皮幹細胞が減少するとともに、肝臓の血管ネットワークが過疎化することを示した。また、肝臓および肺由来の血管内皮幹細胞を用いた細胞培養実験により、血管内皮幹細胞の血管内皮細胞産生能が加齢により低下することを明らかにした。さらに、申請者は肝障害モデルへの同所移植実験を行い、老齢マウスに移植した場合には老齢ドナー由来の血管内皮幹細胞は若齢ドナー由来のものと比較して血管への貢献性が低下する一方で、若齢マウスに移植した場合には両者はほぼ同等の血管形成能を有することを示した。一方で、老齢マウスの肝臓では炎症細胞の浸潤が顕著であり、血管内皮細胞でも炎症シグナルが活性化していることを明らかにした。これらの研究成果は血管内皮幹細胞を標的とした新たな抗老化戦略の開発につながることを期待される。よって、本研究は博士（医学）の学位に値する。</p>	