



Title	A novel PPAR γ /NF- κ B activation pathway is involved in the protective effect of adipose-derived mesenchymal stem cells against ischemia-reperfusion lung injury
Author(s)	宮下, 裕大
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96307
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">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	宮下 裕大
論文題名 Title	A novel PPARγ/NF-κB activation pathway is involved in the protective effect of adipose-derived mesenchymal stem cells against ischemia-reperfusion lung injury (虚血再灌流肺損傷に対する脂肪由来間葉系幹細胞の保護効果には、新規のPPAR γ /NF- κ B活性化経路が関与している)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 脂肪由来幹細胞 (ADSCs) は、虚血再灌流肺損傷 (IRLI) を抑制する能力を持つことがよく知られている。本研究の第一の目的は、ADSCsが虚血再灌流肺傷害に対する保護作用に関する機序を解明することである。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 C57BL6Jマウスの肺門クランプモデルを用いた。肺門クランプを1時間行い (虚血)、1時間後に閉塞を解除し (再灌流)、3時間後に犠牲死させた。RNAシーケンス、生理機能、病理所見、タンパク質解析、炎症性サイトカインの発現を評価した。 〔総括(Conclusion)〕 肺ガス交換と肺水腫、病理所見はIRLI/ADSCs群でIRLI群と比較して有意に改善した。RNAシーケンス解析の結果、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ (PPARγ) /核内因子κB (NF-κB) がADSCsの効果に関与している可能性が示唆された。IRLI/ADSC群にPPARγアンタゴニストを投与すると、生理機能が低下した。さらに、PPARγアンタゴニスト投与群では、PPARγ蛋白発現量が減少し、NF-κB蛋白発現量が増加した。さらに、PPARγアンタゴニスト投与群では肺組織および血液検体の炎症性サイトカインが悪化した。 結論 ADSCsの投与はマウスのIRLIに対して有意な保護効果を示し、その効果はPPARγアンタゴニストの投与により減弱した。ADSCsの投与によるIRLIに対する保護効果はPPARγ/NF-κB経路の活性化に起因すると思われた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 宮下 裕大				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	新谷 康	なみ
	副 査	大阪大学教授	宮川 繁	みやがわ
	副 査	大阪大学教授	奥山 亮臣	おくやま

論文審査の結果の要旨

肺移植は終末期肺疾患に対する外科治療であり本邦でも確立された治療法であるが、5年生存率は他の固形臓器移植と比して低く、その死因には移植肺機能不全（PGD）の関与が大きいとされている。PGDの発症には虚血再灌流肺傷害（IRLI）が大きくかかわっているとされている。近年、IRLIに対して間葉系幹細胞（MSC）の効果が報告されているが、その詳細な機序はわかっていない。本研究の目的はIRLIに対するMSCの効果を検証し作用機序を明らかにすることである。肺門クランプマウスにMSCを経静脈投与するモデルを用いた実験を行い、バルク肺をRNAシーケンスを用いて遺伝子の変動を解析した。その結果、IRLIに対するMSCの効果にPPAR γ /NF- κ Bの経路による炎症反応の抑制が関与していることが示された。MSCの詳細な作用機序の一端が示され、本研究はIRLIに対するMSCの臨床応用において多大な貢献が期待される。以上より、学位に値すると考える。