HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	間葉系幹細胞由来エクソソームの静脈内投与はエクソソーム中のmiR-125a-3pを介して好中球細胞外トラップ形成を抑制することにより脊髄損傷を軽減する［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	森島, 穣
Description	配架番号：2879
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16155号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93448
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MORISHIMA_Yutaka_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏名　森　島　穣

審査担当者
主査　教授　岩　崎　倫　政
副査　教授　田　中　真　樹
副査　教授　山　本　有　平

学位論文題名

間葉系幹細胞由来のエクソソームの静脈内投与は、エクソソームの miR-125a-3p を介して NETs 形成を調節することにより脊髄損傷を軽減する
（Intravenous administration of mesenchymal stem cell-derived exosome alleviates spinal cord injury by regulating NETs formation through exosomal miR-125a-3p）

脊髄損傷に対する治療方法には標準的な治療方法はない一方で、間葉系幹細胞由来エクソソームの脊髄損傷に対する治療効果が検証されている。エクソソームには神経再生や免疫調整の効果があるとされており、特に免疫調整に関してはマクロファージの非活性化効果が知られている。しかし、マクロファージが脊髄損傷部に惹起されるのは損傷後 1 週間経過してからであり、より早期に誘導される好中球に対するエクソソームの効果は知られていない。今回、申請者はエクソソームの静脈内投与による好中球の非活性化効果に関する研究を行なった。ラット脊髄損傷モデルに対してエクソソームを投与することで、脊髄損傷部に誘導された好中球数は正常ラットと比較して有意に減少し、さらに、neutrophil extracellular traps (NETs)を発現している好中球の割合も減少していた。in vitro 評価系でも、好中球の NETs 形成抑制効果が確認された。加えて、エクソソーム内の miR-125a-3p が NETs 形成抑制効果に関与していることが示唆された。エクソソームの生体内分布を調べるために、^{64}Cu でラベルしたエクソソームをラットに投与すると、エクソソームの大部分が肝臓や脾臓に集積され、脊髄に集積したエクソソームはわずかであるが、脊髄損傷モデルラットの方が正常ラットより有意に脊髄に集積することが証明された。

エクソソームの免疫調整に関する様々な研究がなされているが、その多くはマクロファージの免疫調整効果に対するものであり、分離の難しさからか好中球に対する効果はほとんど明らかにされていない。脊髄損傷における NETs 発現は予後悪化因子と考えられており、申請者の研究はエクソソームの免疫調整に対する新たな効果を提示するとともに、脊髄損傷の病態理解に繋がると考えられた。

審査にあたり、まず副査の山本教授から、間葉系幹細胞由来のエクソソームは全身性の

炎症を抑制するのであれば、他の疾患に対しても効果があるのではと質問があり、申請者は COVID-19 感染症や敗血症に対する効果についても効果が知られていると回答した。次に、今回の機序であれば脊髄損傷のみに特化する必要はないのではないかと質問があり、申請者は脊髄損傷においては有効な治療方法がなく、一般的に行われているステロイド投与に関しても血栓性の合併症のため良い結果が得られておらず、新規の治療方法に着目する価値はあると回答した。副査の田中教授からは、NETs を抑制したとのことで、他の疾患に対しても効果があるのではないかと質問があった。申請者は、敗血症、COVID-19 感染に対して好中球の誘導を抑制したことが知られていると回答した。次に静脈内投与したことで全身の炎症を抑えたが脊髄損傷特異的治療とはならないのではないかと質問があった。申請者は、エクソソームは疾患部位に誘導される性質があり、局所に誘導されたエクソソームが効果を示した可能性もあると回答した。さらに、エクソソーム内に脊髄損傷後のダメージを特異的に改善させる因子が同定されれば、それをエクソソーム内に導入することで機能回復が期待できると回答した。最後に、局所投与により損傷部における局所的効果が判明するのではないかと質問があった。申請者は、髄腔内投与、局所投与等と比較した報告もあるが明らかな差は無かったと回答した。今回は簡便な静脈内投与のみ検討したが、局所投与などに関しても検討していきたいと付け加えた。主査の岩崎教授からは、他の脊髄再生治療法に関する治験では効果が認められないとする報告もあり、エクソソームを研究する意義に関して質問があった。申請者は細胞療法と異なり、エクソソームは保存に優れており、より急性期の投与も期待できると回答した。次にエクソソームにかわり炎症を抑える薬剤などを投与しても同様の効果があるのではと質問があり、エクソソームは神経細胞の再生にも関与していることが分かってきており、単に炎症を抑えるだけではなく複数のメカニズムによる治療効果が期待できると回答した。最後に、術中に局所投与すればより効果的ではという質問があり、同様の投与法に関する論文もあり効果が期待できると回答した。

この論文は間葉系幹細胞由来のエクソソームの静脈内投与による脊髄損傷に対する治療効果の可能性を示唆するものであり、その新規性や独自性が高く評価され、今後の臨床応用への発展が期待される。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。