

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 原 昭 壽

論 文 題 目

Roles of the Mesenchymal Stromal/Stem Cell Marker Meflin in Cardiac Tissue Repair and the Development of Diastolic Dysfunction

(間葉系幹細胞マーカーMeflin の心臓修復・拡張障害型心不全進行における役割)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

碓氷章考 


名古屋大学教授

委員

貝淵弘三 

名古屋大学教授

委員

中村和弘 

名古屋大学教授

指導教授

室原豊明 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、間葉系幹細胞マーカー分子 Meflin の機能を調べるため、Meflin-KO マウスの心疾患モデルを作成した。Meflin-KO マウスと野生型マウスの表現型比較を行った結果、組織学的実験により有意な線維化の亢進が認められた。また、MRI による形態学的評価、マイクロカテーテルによる生理学的評価を行ったところ、Meflin-KO は左心室の肥大と拡張能の低下が認められた。In vitro の実験によって、Meflin は抗線維化因子 BMP7 と結合し、そのシグナルを増幅する作用があることを発見した。Meflin は発現細胞である間葉系幹細胞の線維化促進性細胞 Myofibroblast への分化を抑制する作用があることを見出した。これらの結果から、拡張障害型心不全の進展に Meflin 喪失が関わっていることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Meflin 陽性細胞は定常状態では線維芽細胞として存在しているが、病的環境においては Myofibroblast に変化することを本研究において確認している。具体的には Meflin プロモーター支配下に Cre リコンビナーゼをノックインしたマウスを LoxP-stop-LoxP-tdTomato マウスと掛け合わせ、Meflin 陽性細胞の運命を観察するレポーターマウスとした。このマウスに心不全を誘導すると、Meflin 陽性細胞が Myofibroblast に変化するにつれて Meflin 発現は消退していくことが観察された。すなわち Meflin は、その発現細胞が線維化促進性の表現型に変化することを抑制する作用がある、と言える。
2. 通常 BNP は心不全悪化に伴い発現が増加するペプチドであるが、Meflin-KO マウスの観察においては心不全として悪化しているにも関わらず、むしろ減少するという減少が認められた。過去の報告から、BNP は心筋細胞が伸展刺激を受けることによって分泌が促進されることが知られており、Meflin-KO マウスでは間質線維化の亢進により進展刺激が心筋に伝えられにくいのではないかと考察している。臨床的にも、拡張障害型心不全患者は収縮障害型心不全と比較して BNP 値が低いことがわかっており、Meflin-KO マウスの表現型と一致する。心筋への進展刺激の定量化など、詳細なメカニズムについては今後検討が必要である。
3. Meflin は線維化を抑制する因子として有力な治療ターゲットとなりうる。Meflin 発現を誘導するような分子の同定を低分子ライブラリから行い、動物モデルでの心不全治療効果が確認できれば、新たな治療薬となりうる。

本研究は、未だ治療法が確立していない拡張障害型心不全の重要な原因分子を同定し、有力な治療標的に関する知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	原 昭 壽
試験担当者	主査	碓氷章孝	副査 <sub>1</sub>	貝淵弘三
	副査 <sub>2</sub>	中村和弘	指導教授	室原豊明
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mefflinのマーカールとしての役割と、分子生物学的な役割の違いについて</li> <li>2. Mefflin-KOマウスで代償性BNP発現が抑制されることについて</li> <li>3. 今後の臨床応用への展望について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				