

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 江口 駿介

論 文 題 目


Cardiomyocytes capture stem cell-derived, anti-apoptotic microRNA-214 via clathrin-mediated endocytosis in acute myocardial infarction

(急性心筋梗塞において、抗アポトーシス作用を有する幹細胞由来 microRNA-214 はクラスリン依存性エンドサイトーシスを介して心筋細胞に取り込まれる)

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

古 森 公 祐 

名古屋大学教授

委員

丸 山 彰 一 

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、間葉系幹細胞の1つである adipose-derived regenerative cells (ADRCs、脂肪由来再生細胞) を用いて、幹細胞由来の細胞外小胞が心筋細胞へ取り込まれる機序を検討した。in vitro 及び in vivo 実験の結果より、ADRC から分泌された細胞外小胞中の microRNA-214 が急性心筋梗塞によって誘発される心破裂を抑制すること、心筋細胞におけるクラスリン依存性エンドサイトーシスが細胞内への microRNA の輸送において重要な役割を果たしていることを明らかにした。損傷心筋細胞ではクラスリン依存性エンドサイトーシスが活性化し、正常心筋細胞よりも細胞外小胞の取り込みが亢進している可能性があり、ADRC 由来の細胞外小胞が、損傷心筋細胞に microRNA を優先的に運搬するための有用な治療法となり得ると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ADRC の投与方法に関しては心筋内注入、冠動脈注入、静脈注入、細胞シートでの投与などが報告されているが、最適な投与方法は決まっていない。本研究は3つの細胞数 (0.5×10^4 、 5×10^4 、 50×10^4) の ADRC を心筋内注入する実験を行い、濃度依存性に梗塞範囲が減少すること、 50×10^4 の ADRC を投与した群ではコントロール群よりも生存率が改善することを示した。

2. 多能性と増殖能の維持の観点から過度に ADRC の継代を繰り返すことは好ましくないと考えられており、本研究では第一継代細胞を用いて実験が行われた。継代を繰り返した ADRC を使用した場合に心保護効果が減弱する可能性は否定できない。

3. microRNA は主に標的とする mRNA の 3'非翻訳領域に配列相補的に結合して翻訳を抑制する。ADRC 中に豊富に存在する microRNA-214 と配列相補性があると報告されているアポトーシス促進性の遺伝子を定量的 RT-PCR 法で解析した。その結果より、ADRC の心保護効果の一因が microRNA-214 を介した *Bcl2l11* と *Slc8a1* の抑制である可能性が示唆された。

4. 急性心筋梗塞後に心破裂が起こる原因として、炎症細胞の浸潤、マトリックスメタロプロテアーゼの活性化、急性期のアポトーシスの亢進などが報告されている。ADRC を心筋内投与した群では急性期のアポトーシスが有意に抑制されており、それが心破裂抑制の一因と想定された。

本研究は、幹細胞由来の細胞外小胞が心筋細胞へ取り込まれる機序に関して、重要な知見を提供した。

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 | 江口 駿介 |
|---|-----------------|-------|-----------------|-------|
| 試験担当者 | 主査 | 碓氷 章孝 | 副査 ₁ | 古森 公浩 |
| | 副査 ₂ | 丸山 彰一 | 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"> 1. adipose-derived regenerative cells (ADRCs、脂肪由来再生細胞) の投与方法とその細胞数について 2. 実験に使用したADRCの継代数について 3. ADRCの心保護効果とmicroRNA-214との関係について 4. ADRCの心筋内投与が心破裂を抑制する機序について <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> | | | | |