

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 山 本 崇 之

論 文 題 目

Therapeutic Reendothelialization by Induced Pluripotent  
Stem Cells After Vascular Injury  
(人工多能性幹細胞を用いた、血管傷害後の再内皮化)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 員

古 森 公 浩



名古屋大学教授

委 員

丸 石 綾 子



名古屋大学教授

委 員

神 谷 香 一 郎



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

心血管疾患は、外科的手術やカテーテル治療といった治療の進歩は認めるものの、その後の動脈硬化の進展や血管傷害による再狭窄が現在も課題として残されている。こうした意味で傷害血管の再内皮化は、血管修復において重要な治療ターゲットの一つであると考えられる。

人工多能性幹細胞（iPS細胞）は、これまでの各種幹細胞と異なり何度も使用することができ、またさまざまな種類の細胞に分化誘導することが可能な細胞である。京都大学の山下らによって、さまざまな心血管系の細胞がマウスあるいはヒトiPS細胞から誘導し得ることが確認されている。われわれの研究室においても、*in vitro*の実験で、血管内皮あるいは血球系細胞の初期段階のマーカーであるFlk-1の陽性細胞が、血管系の細胞に分化することを確認している。加えて、マウス下肢虚血モデルの虚血部位にFlk-1陽性細胞を移植すると、血流が回復することも確認している。

しかしながら、血管系へ分化しうるiPS細胞が、動脈硬化や血管リモデリングに対してなんらかの影響を及ぼすか否かについてはいまだ不明な点が多い。そこで今回われわれは、iPS細胞由来Flk-1陽性細胞の投与が、新生内膜増殖や血管の再内皮化に対して影響を及ぼすか否か、マウス大腿動脈擦過モデルを用いて検討を行った。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. iPS細胞由来のFlk-1陽性細胞には、マウス大腿動脈擦過モデルにおいて傷害血管の再内皮化を促進し、新生内膜増殖を抑制する効果があった。
2. 投与されたiPS細胞由来のFlk-1陽性細胞は、同モデルにおいて傷害血管部位に集積することが確認された。
3. *In vitro*の実験においては、iPS細胞由来のFlk-1陽性細胞はCXCR-4を高発現している事が確認されたものの、Flk-1陰性細胞ではほとんどその発現が認められなかった。
4. iPS細胞由来のFlk-1陽性細胞は、同じく*in vitro*の実験において、陰性細胞と比してより強固な接着能および遊走能を持つことが確認された。

本研究は、Flk-1をマーカーとしたiPS細胞のソーティングは、再内皮化をターゲットとした血管再生医療において有用な治療戦略の一つとなりうる可能性を示唆した。

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	山本崇之	
試験担当者		主査	古森公浩	大石 啓二	神谷 香一郎
		指導教授	室原 豊明		

## (試験の結果の要旨)

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。

1. iPS細胞由来Flk-1陽性細胞の経静脈的投与による奇形腫の発生について。
2. 血管傷害後のSDF-1 $\alpha$ の発現部位について。
3. iPS細胞由来Flk-1陽性細胞の臨床応用の方法について。

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。