

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 緒方 藍歌

論 文 題 目

Therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymel stem cells in formed aortic aneurysms of mouse model

(大動脈瘤を発症したモデルマウスに対する骨髄由来間葉系幹細胞治療の可能性)

論文審査担当者

主 査 委 員

名古屋大学教授

宇原 豊 明



名古屋大学教授

委 員

葛谷 雅 文



名古屋大学教授

委 員

横井 香 平



名古屋大学教授

指導教授

碓氷 章 考



論文審査の結果の要旨

大動脈瘤は、動脈硬化などに起因した慢性炎症による細胞外マトリックス (Extracellular matrix: ECM) 合成・分解バランスの喪失を主因として発症する。慢性炎症によって血管壁内に浸潤した炎症性細胞が、様々な炎症性サイトカインやマトリックスメタロプロテナーゼ (MMPs) を産生して血管壁強度を担う ECM の分解を促進することにより大動脈が瘤状に拡張する。一方、間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cells: MSC) は成人の骨髄や脂肪組織にも存在する幹細胞で、抗炎症作用・免疫抑制能・組織修復能を有することが知られているが、これまでに MSC を用いた大動脈瘤に対する治療効果を検証した報告はない。

本研究は、apolipoprotein E 遺伝子欠損マウスに angiotensin II (ATII) を持続注入することで発症した大動脈瘤モデルマウスを用い、骨髄由来間葉系幹細胞 (BM-MSC) または対照群として生理食塩水 (生食) の静脈投与による治療効果を比較検討した。

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. ATII 持注 4 週間後に 100%大動脈瘤を発症した。生食群では重度のエラスチン分解・構造破壊の所見がみられ、8 週間に渡って瘤径が拡大した。これに対し、BM-MSC 群では比較的エラスチン分解や構造破壊が抑制され、2, 4 週間後で生食群に比し瘤径が有意に縮小し、MSC の大動脈瘤に対する治療効果を確認した。しかし、8 週間後では両群に瘤径差はなくなった。
2. 細胞投与 2 週間後の大動脈瘤組織では、中膜下に BM-MSC が局在している所見が得られた。また、脾臓、肝臓、腎臓、肺で MSC の局在が観察された。
3. BM-MSC による大動脈瘤治療効果のメカニズムには、MSC から産生される抗炎症性サイトカインやエラスチン合成促進因子などのパラクラインによる抗炎症作用および ECM 合成促進作用によるものと推察された。加えて、これらの作用は細胞分布からも大動脈瘤局所だけでなく、全身性の効果が寄与した可能性が考えられた。
4. 本実験結果から一過性の治療効果が認められ、2 週間毎に細胞を投与することでより持続した治療効果が期待された。しかし、臨床応用を考慮した場合、頻回投与による弊害や蓄積する MSC の副作用が懸念される。従って、治療に最適な投与細胞数・投与回数の検討や、中隔期・遠隔期の評価を今後行なう必要があると考えた。

本研究は、発症した大動脈瘤に対し BM-MSC 静脈投与による新たな幹細胞療法の可能性とその有用性を明らかとし、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 | 緒方 藍歌 |
| 試験担当者 | 主査 | 室原豊明 | 葛谷雅文 | 横井有平 |
| | 指導教授 | 碓氷章考 | | |
| <p>(試験の結果の要旨)</p> <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. マウス大動脈瘤モデル作製とその評価について 2. 静脈投与した骨髄由来間葉系幹細胞の局在について 3. 骨髄由来間葉系幹細胞による大動脈瘤治療効果のメカニズムについて 4. 臨床応用への展望について <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、心臓外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> | | | | |