

## 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 成田 伸伍

論 文 題 目

Direct reprogramming of adult adipose-derived regenerative cells  
toward cardiomyocytes using six transcriptional factors

(6つの転写因子を用いた成体脂肪組織由来間葉系前駆細胞の  
心筋細胞へのダイレクトリプログラミング法)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 菅波 孝祥  
名古屋大学教授

委員 坂野 比呂志  
名古屋大学教授

委員 榎本 篤  
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、成体の脂肪組織由来間葉系前駆細胞 (ADRCs) に対して目的の遺伝子を導入するダイレクトリプログラミングの方法により、心筋様細胞へと分化誘導を行うという新たな知見を示した。新たに示された6つの転写因子を用いてダイレクトリプログラミングを行った ADRCs は、心筋細胞特有の遺伝子発現を有しており、動物実験における虚血心モデルへの細胞移植により、主に血管新生を介した再生効果により心機能の改善を示し、生存率の改善を認めた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Bulk RNA sequence と single cell RNA sequence での心筋関連遺伝子の発現は類似している。細胞組織学的に成熟した心筋細胞にまで至らない点は、Titin などのサルコメア形成に関与する遺伝子群の発現量が低いという結果が大きく影響していると考えられる。次に、例えば Baf60c といったエピジェネティック因子は、そのクロマチン構造変換の役割によりその他の転写因子の発現制御に関与していると言えるため、6因子を含めた因子間の関係性を明らかにすることは分化誘導を更に高める点で興味深い。誘導された ADRCs は、VEGF をはじめとした血管新生因子を過剰に発現するものではないが、移植先の心臓組織への生着向上により血管新生が促進され再生効果を示すものと考察される。以上の点を踏まえ、今回の分化誘導法を改良し、誘導効率と分化成熟度の改善が達成できれば、心臓再生効果のさらなる向上が期待できる。

2. iPSC から誘導される心筋細胞は、移植により心室筋としての直接的な性質を発揮することが報告されている。それに対して、ADRCs は、脂肪組織という豊富な供給源と大量培養が可能であるという点で、自家移植の選択が可能であるという将来性を持つ。すなわち、自家移植により HLA の適合、拒絶反応といった課題はクリアできる。ADRCs は、すでに臨床試験にて安全性、治療有効性が示されており、かつ低コストに行える実用的な手段であることから、本研究の意義、有用性が示されたものとする。

3. 心臓組織の主体は心筋細胞により構成され、規則的な収縮運動によりその器官としての役割を果たしている。一方で、心筋細胞以外にも非筋細胞として線維芽細胞、血管内皮細胞、マクロファージ、ミトコンドリアなどが組織内において密に分布し、その恒常性を維持している。心臓の再生において、例えば心臓線維芽細胞は、サイトカインや成長因子などを介して、心筋の収縮力や肥大、アポトーシスを調節することや、胎生期においては心筋細胞の分化に関与するとされる。本研究の成果の中では、誘導された ADRCs の血管新生パラクライン効果により心臓再生の結果が示されており、パラクライン機構に焦点を置く探求についても、今後新たな知見を得るものと期待できる。

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                    | 成田 伸伍 |
|--|----------------------|---|------------------------|-------|
| 試験担当者  | 主査 菅波 孝祥             |   | 副査 <sub>1</sub> 坂野 比呂志 |       |
|  | 副査 <sub>2</sub> 榎本 篤 |   | 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. 6因子導入ADRCsの心筋細胞への分化成熟度を踏まえた特徴、転写因子間の働き、移植による心臓再生効果のメカニズムについて</li><li>2. iPSC誘導心筋細胞との比較、ADRCsを用いることの利点について</li><li>3. 6因子導入ADRCsのパラクライン機構による再生メカニズムについて</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> |                      |   |                        |       |