

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 森 下 佳 洋

論 文 題 目


Wnt11 Gene Therapy with Adeno-associated Virus 9 Improves Recovery from Myocardial Infarction by Modulating the Inflammatory Response

(アデノ随伴ウイルス9を用いたWnt11遺伝子治療は心筋梗塞からの回復を炎症反応の修飾によって改善する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

門 松 健 治 

名古屋大学教授

委員

古 森 公 浩 

名古屋大学教授

委員

碓 氷 章 孝 

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

心筋梗塞後に起こる炎症反応は有力な治療介入の対象と考えられている。今回、組換えアデノ随伴ウイルスベクターである rAAV9 を用いて心筋細胞で Wnt11 の発現を上昇させたマウスモデルを作成し、Wnt11 が梗塞心に与える効果を検討した。Wnt11 発現上昇により心筋梗塞後の生存率が対照群との比較で大きく改善した。さらに Wnt11 発現の上昇は左室駆出率、1 回心拍出量を改善させるとともに、心筋組織における線維化および炎症細胞浸潤の抑制、炎症性サイトカイン発現抑制の効果をもたらした。また、*in vitro* の検討で Wnt11 がマクロファージにおける炎症性サイトカインの発現を抑制することも示された。以上より Wnt11 が炎症反応の抑制を介して心筋梗塞後の予後を改善させる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 梗塞後の心筋組織では最初に炎症細胞の動員やケモカイン、サイトカイン放出を伴う炎症反応が起こり、その後に梗塞組織の除去、線維芽細胞の浸潤などを経て線維化や瘢痕形成に至る。この心筋梗塞後のリモデリングにおいて炎症反応は重要な過程であり、炎症反応の抑制により心筋線維化の抑制や心機能低下の抑制などが得られたとする報告は数多く存在する。
2. Wnt signaling system と炎症反応との関連については多くの報告があり、Wnt 蛋白の中でも炎症反応の促進作用が報告されているものと、抑制作用が報告されているものがある。Wnt11 については小腸上皮細胞や心筋炎モデルを用いた検討で炎症反応を抑制したと報告されるなど炎症反応抑制効果の報告が散見されることから、心筋梗塞モデルにおいても炎症反応抑制による効果が期待できると考えた。
3. Wnt11 はその下流のシグナル経路の詳細が未だ不明であり、炎症反応を抑制する機序についての十分な報告もないため今後検討が必要である。今回の検討で Wnt11 は NF- κ B を含むシグナル経路を修飾して炎症反応を抑制する可能性が示唆された。
4. AAV9 は心筋細胞に特異性が高いセロタイプであるとされ、過去に rAAV9 を用いて心筋細胞に遺伝子導入を行い検討した報告も散見される。今回 rAAV9 に LacZ 遺伝子を導入したものをマウスに投与して X-gal 染色を用いて検討し、導入した遺伝子が心筋組織において心筋細胞特異的に発現することを確認した。
5. 現在の rAAV9 を用いたデリバリーシステムは導入遺伝子の発現に時間がかかる点が問題である。今回の検討では rAAV9-Wnt11 の投与は心筋梗塞作成の 1 週間前であり、臨床に即した実験系ではない。今後、投与後早期に導入遺伝子の十分な発現が得られるデリバリーシステムが開発されれば臨床応用も可能と考えられる。

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	森下佳洋
試験担当者	主査	門本健	石森公浩	碓氷章彦
	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. 心筋梗塞後のリモデリングと炎症反応の関係について
2. 検討する因子としてWnt11を選択した理由について
3. Wnt11が炎症反応に対して抑制的に働く機序について
4. rAAV9により遺伝子が導入される部位について
5. 研究成果の臨床応用の可能性について

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。