

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 鈴木 俊彦

論 文 題 目

Mesenchymal stem/stromal cells stably transduced with an inhibitor of CC chemokine ligand 2 ameliorate bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension

(CCL2 を抑制する間葉系幹細胞は新生児慢性肺疾患およびそれに伴う肺高血圧を改善する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木 村 宏 


名古屋大学教授

委員

室 原 豊 明 

名古屋大学教授

委員

内 田 広 夫 

名古屋大学教授

指導教授

高 橋 義 行 

論文審査の結果の要旨

本研究では、新生児慢性肺疾患 (CLD) モデルラットを用い、マクロファージ抑制効果を持つヒト CCL2 欠失変異体 (7ND) を遺伝子導入した間葉系幹細胞 (7ND-**MSC**) の治療効果について、対照 **MSC** と比較検討を行った。7ND-**MSC** 群では、対照 **MSC** 群と比較して、肺組織の肺胞形成障害や肺高血圧に対して強い改善効果を認めた。7ND-**MSC** は、肺胞洗浄液中のマクロファージ数を減少させており、肺組織中 IL-6 及び CCL2 の mRNA 発現量を抑制していた。さらに、7ND-**MSC** は肺組織内の炎症を引き起こす M1 マクロファージを抑制し、M1 (炎症性) から M2 (抗炎症性) へマクロファージの極性を変化させていた。治療メカニズムとして、7ND による炎症抑制作用の増強が考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- ① 新生児慢性肺疾患は、出生前の子宮内感染に起因する肺損傷と、出生後の酸素毒性や機械的圧損傷に起因する肺損傷に大別される。前者モデルは妊娠 16 日目のラット羊水腔内に LPS を注入することで作製可能であるが、本動物モデルは重症度を左右する酸素負荷の条件設定が容易であるという利点がある。また、現在周産期医療の進歩により超早産児の生存率が向上しており、酸素投与を含めた長期呼吸管理を必要とする新生児が増加している。そのような新生児医療の現状も踏まえ、治療対象として本動物モデルを選択した。
- ② 7ND を単独で静脈投与した場合 7ND が全身に拡散してしまい、肺組織への作用が限定的となる可能性が考えられた。**MSC** は組織損傷部位に集積する作用を有することから、7ND-**MSC** には幹細胞としての治療効果に加え、遺伝子発現の媒体としての効果も期待できる。そのため、7ND 単独と比較して、効率的に肺組織に集積しながら全身性炎症を効果的に抑制できる可能性がある 7ND-**MSC** を選択した。
- ③ 幹細胞の治療効果は用量依存性とする報告がある一方で、多量の幹細胞投与が肺塞栓症などの副作用を引き起こす可能性も指摘されている。そのため、本研究では投与細胞量について、新生仔ラットの体重を考慮して比較的少ない細胞量である 1×10^5 細胞/個体とした。また、投与時期については早期の幹細胞投与が CLD に対して効果的であるという報告があるが、本研究では実験手技の観点から、新生仔ラットに安全で確実な静脈内注射を行うために、日齢 5 と設定した。したがって、7ND-**MSC** の投与量・投与時期についてはさらなる検討が必要であると考察した。
- ④ 本研究では、死亡率や体重増加推移について、対照 **MSC** 群と比較して 7ND-**MSC** 群で悪化はなく、むしろ同等または改善傾向を認めた。そのため、7ND-**MSC** の炎症抑制による副作用の可能性は低いが、さらなる検討が必要であると考察した。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	※ 乙 第	号	氏 名	鈴木 俊彦
試験担当者	主査	木村 宏	副査 ₁	室原 豊明
	副査 ₂	内田 広夫	指導教授	高橋 義行
(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. 本動物モデルを用いた理由について 2. 7ND単独ではなく、7ND-MSDを選択した理由について 3. 7ND-MSDの細胞投与量・時期について 4. 7ND-MSDの炎症抑制効果による副作用の可能性について <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、小児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>				

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第	号	氏 名	鈴木 俊彦
試験担当者	主査	木村 宏	副査 ₁	室原 豊明
	副査 ₂	内田 広夫	指導教授	高橋 義行
(学力審査の結果の要旨)				
<p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>				