

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	新村大輔
論文審査担当者	主査 内科学	福田 恵一		
	生理学	岡野 栄之	外科学	志水 秀行
	発生・分化生物学	須田 年生		
学力確認担当者	岡野 栄之		審査委員長	岡野 栄之
			試問日	平成27年 2月 6日

(論文審査の要旨)

論文題名：Pretreatment of Human Mesenchymal Stem Cells with Pioglitazone Improved Efficiency of Cardiomyogenic Transdifferentiation and Cardiac Function
(ヒト間葉系幹細胞のピオグリタゾンによる活性化—心筋再生医療での役割)

本研究では、間葉系幹細胞に対してピオグリタゾン前処理を行うことで*in vitro*および*in vivo*において心筋誘導効率が著明に改善されることを明らかにした。また、*in vivo*においてピオグリタゾンを投与することで、間葉系幹細胞移植後の心機能改善が認められ、移植した間葉系幹細胞の生着率が高まることを明らかにした。

審査では、骨髄間葉系幹細胞とマウス胎仔心筋細胞との共培養を行わずに直接ピオグリタゾンを添加すると心筋分化が起こるのかと質問された。骨髄間葉系幹細胞を共培養せずにピオグリタゾンを用いて処理することでは心筋誘導は見られなかったことから、直接的に心筋分化誘導を引き起こしているのではなく、共培養のマウス心筋から分泌される液性因子の効果を増強しているのではないかと回答された。これに対し、環境的刺激や細胞間伝達が間葉系幹細胞の心筋分化に関与していると思われるが、詳細な機序は不明であり、今後検討すべき課題であると指摘された。次に、ピオグリタゾン添加によって骨髄間葉系幹細胞の遺伝子発現は変化したのかと質問された。ピオグリタゾン添加前後で骨髄間葉系幹細胞の遺伝子発現を比較したが、変化している遺伝子群を認めたものの、心筋分化に影響が知られている遺伝子では明らかな変化を認めなかったと回答された。さらに、*in vivo*において移植した骨髄間葉系幹細胞のうち0.08%のみが心筋へと分化したことで、心機能改善効果を説明できるのかと質問された。*in vivo*では生着した骨髄間葉系幹細胞由来の細胞数は少なく、心筋分化誘導改善のみでは心機能改善効果を説明するには十分とは言えず、心筋分化に加えて傍分泌効果や血管新生が心機能改善に関与していると考えられた。ただし、以前に報告された論文では骨髄間葉系幹細胞の心筋分化誘導効率は極めて低く、ピオグリタゾンで処理された骨髄間葉系幹細胞のうち0.08%が心筋へと分化したことが確認されたことは大きな進歩であると回答された。これに対し、移植した細胞が心筋に分化したことが心機能改善に関与しているかどうかに関しては、今後検討すべき課題であると指摘された。骨髄間葉系幹細胞をピオグリタゾン処理することで、心筋分化以外に脂肪細胞などへの分化はみられたかと質問された。ピオグリタゾンはPPAR- α 活性化により脂肪細胞の分化に関与することが知られおり、脂肪細胞への分化促進は起こり得ると考えられるが、本研究では骨髄間葉系幹細胞の心筋分化誘導効率改善が目的であったため、脂肪細胞への分化を示す細胞表面マーカーや免疫組織学的検証などは行わなかったと回答された。

以上のように本研究はさらに検討すべき課題が残されているものの、ピオグリタゾンにより処理された骨髄間葉系幹細胞の移植治療は、今後の心筋再生医療の細胞治療法の一つとして有望な選択肢となり得る点で、有意義な研究であると評価された。