

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	山 川 裕 之
論文審査担当者 主 査 内科学 福 田 恵 一				
整形外科学 中 村 雅 也 外科学 志 水 秀 行				
生理学 岡 野 栄 之				
学力確認担当者：			審査委員長：中村 雅也	
試問日：平成28年 5月11日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Fibroblast Growth Factors and Vascular Endothelial Growth Factor Promote Cardiac Reprogramming under Defined Conditions (線維芽細胞増殖因子と血管内皮細胞増殖因子により心筋直接誘導を促進する)				
<p>本研究では、iPS細胞を介さない誘導心筋細胞（以降 iCM細胞 (induced cardiomyocytes) と略す) を作製する際に、ES/iPS細胞からの心筋分化誘導において重要と考えられるFibroblast Growth Factors (FGF)2/FGF10/Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)を無血清培地添加する（以降、FFVメディウムと略す）と、血清培地と比較して50～100倍の自律拍動を有するiCM細胞を得ることができた。さらに、FFVメディウムで培養すると、Gata4を必要とせず、2つの転写制御因子（Mef2c、Tbx5）だけでiCM細胞をリプログラムすることを可能にした。</p> <p>審査では、iCM細胞を作製する際に、FGF2とFGF10を合わせて培養すると、各々の場合よりも50～100倍に、拍動を有するiCM細胞が得られるが、その理由について問われた。FGF2も、FGF10も、FGF経路を介しているが、FGF2とFGF10では受容体が異なるため、FGF経路をより強く活性化することができると回答された。生体内での線維芽細胞を直接心筋リプログラミングする場合、心筋梗塞巣に転写因子（Gata4、Mef2c、Tbx5）およびFFVメディウムを注入する具体的な投与方法があるかと問われた。米国の研究グループから心筋梗塞モデルのラットに対し心筋特異的転写因子群（Gata4、Mef2c、Tbx5）に成長因子 VEGFを混ぜて心筋梗塞巣へ注入し心機能が改善した報告や、重症下肢虚血の患者に対しVEGFを注入し血管新生を促がす試験が開始されている。それらを更に改善し、心臓線維芽細胞に対し特異的に接着できるナノ・パーティクルを作製することで、心筋直接誘導をする転写因子群やFFVメディウムを入れることであれば、静脈注射での心筋梗塞巣へデリバリーし心筋再生が可能であると回答された。FFVメディウムは、ヒトでの心筋直接誘導でも利用出来ると問われた。当研究室では、Gata4、Mef2c、Tbx5、Mesp1、Myocdの5因子を加えることでヒトでの心筋直接誘導を報告している。FFVメディウム使用すると心筋タンパク発現を5倍程度上昇させた。しかし、自律拍動をする心筋細胞誘導をするまでには至らなかった。FFVメディウムを添加する適正な時期や、新たなサイトカインなどを加える必要があると回答された。近年化学物質のみで心筋リプログラミングのみで、心筋誘導が出来たと報告されたが、それは実際にどのように考えるかと問われた。Xine XieのグループおよびShen Dingのグループから、マウスおよびヒトでの化学リプログラミングによる直接心筋誘導が報告されている。FFVメディウムが、化学リプログラミングのリストにはないので、このFFVメディウムを加えることで、更に効率的に心筋誘導を誘導することが出来ることが期待されると回答された。</p> <p>以上、本研究には、今後さらに検討すべき課題を残すものの、成長因子群を添加した無血清培地にて拍動を有するiCM細胞の誘導を強力に促進することを発見したことと、2因子でも機能を有するiCM細胞を誘導することが出来たことから、再生医療の新たな方向性を示した点で、基礎的・臨床的に有意義な研究であると評価された。</p>				