

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	谷 英 典
論文審査担当者	主 査	内科学	福 田 恵 一	
	生理学	岡 野 栄 之	小児科学	山 岸 敬 幸
	外科学	志 水 秀 行		
学力確認担当者：			審査委員長：岡野 栄之	
			試問日：2023年 2月 2日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Direct Reprogramming Improves Cardiac Function and Reverses Fibrosis in Chronic Myocardial Infarction (ダイレクトリプログラミングは慢性心筋梗塞における心機能低下及び線維化を改善する)				
<p>本研究では慢性期の心筋梗塞マウスにおいて心臓ダイレクトリプログラミングが心機能と線維化を改善し、線維芽細胞から心筋様細胞 (iCM) への転換のみでなく、線維芽細胞の性質も変化させることを見出した。またその機序に心不全の線維化を活性化させる <i>Meox1</i> の抑制が関与することを確認した。</p> <p>審査ではまずダイレクトリプログラミングの定義が問われ、終末分化細胞に目標となる細胞特異的な遺伝子を発現させることで直接細胞の運命を転換することであり、今回新たに判明した線維芽細胞の性質の変化はこれに含まれないと回答された。次に、線維芽細胞の性質変化は本当に悪玉から善玉への変化なのかが問われた。現状の結果では全てを善玉、悪玉の二元論で語ることは難しく、治療の結果良い線維芽細胞に戻ったのか、体内に存在しない新たな分画になったのか等の解明は今後の課題であると回答された。また、急性心筋梗塞と慢性心筋梗塞の線維芽細胞の違いについて問われた。Tomato 陽性細胞は同様にできており、細胞の比率や分布に大きな差はない一方、過去の文献からは線維芽細胞としての活性に一部違いはあると考えられると回答された。さらに、ヒト iPS 心筋移植治療との違いを問われた。心筋細胞の誘導効率は低いものの、患者由来の線維芽細胞がソースになるため同種移植の免疫反応を気にしなくて良い点、未分化状態を経ないので腫瘍化リスクが低い点は利点であり、加えて今回明らかにされた抗線維化効果が期待されると回答された。続いて、臨床応用への課題を問われた。ヒトでは誘導効率はマウスに比べるとかなり低く、必要な因子数も増えてしまい、大動物での検証の他、線維芽細胞に良好な遺伝子導入が可能なベクターの選定・最適化など乗り越えるべき課題が未だ多くあると回答された。体中の線維芽細胞でリプログラミングは普遍的に起こるのかという質問に対しては、今回他臓器では iCM は産生されておらず、心筋の梗塞部やその周辺中心に起きているため、ベースの細胞の性質や足場環境も重要な要素であると回答された。誘導された心筋のプロファイルについて問われた。本研究では単細胞解析は非心筋細胞のみに対して行っており、心筋細胞の単細胞レベルでの検証はできていないと回答された。また、<i>Meox1</i> がどういう遺伝子なのか問われた。体節の発生に必須であるホメオドメイン転写因子遺伝子であり、心不全の線維化の活性化をコントロールする上でも中心的な役割を担うと回答された。最後に、<i>Meox1</i> の抑制だけで抗線維化は可能で臨床応用により近いのではないかと問われた。抗線維化だけなら <i>Meox1</i> 選択的な治療と同等だが、機能改善には心筋再生が必須である可能性もあり、心筋リプログラミングと組み合わせた治療を研究していく意義はあると回答された。</p> <p>以上、本研究は今後解明すべき点はあるものの、今まで報告のない慢性期の心筋梗塞におけるダイレクトリプログラミングの有効性を示した有意義な研究であると評価された。</p>				