

氏 名	白石 ^{しらいし} 学 ^{まなぶ}
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 729 号
学位授与年月日	平成 29 年 2 月 13 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	心筋梗塞発症後の心臓修復メカニズムの解明
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 高 橋 将 文 (委 員) 教授 川 人 宏 次 准教授 金 田 るり 教授 竹 石 恭 知

論文内容の要旨

1 研究目的

様々な臓器において、障害を受けた組織の修復に M2 型マクロファージが関与することが知られている。心筋梗塞発症後においてもマクロファージが組織修復に重要な役割を果たす可能性があることが報告されているが、組織修復の詳細な分子メカニズムは、未だに解明されていない。そこで今回の研究では、M2 型マクロファージによる組織修復過程の解明とその組織修復能を利用した心筋梗塞治療の新規治療法の開発を目的とした。

2 研究方法

心筋梗塞の際に M2 型マクロファージの集積が選択的に抑制される Trib1 ノックアウトマウスを利用し、心筋梗塞の際の M2 型マクロファージの必要性について評価を行った。また、M2 型マクロファージの分裂増殖を促す Interleukin-4 投与により、心筋梗塞後の組織修復及び心機能について評価を行った。さらに、*in vitro* の実験で組織修復に関わる M2 マクロファージの分泌蛋白の特定を行った。

3 研究成果

コントロール群と比較して Trib1 ノックアウトマウス群では心筋梗塞領域における線維芽細胞集積と活性化が著明に低下することに伴い膠原線維形成による組織修復が著明に減少し、高率に心破裂を伴い生命予後及び心機能が低下した。逆に Trib1 ノックアウトマウスにマクロファージを移植することにより、障害された組織修復は改善した。さらに M2 型マクロファージから分泌される Interleukin-1 alpha 及び osteopontin が線維芽細胞を活性化することが推察された。また、Interleukin-4 投与が M2 型マクロファージの分裂増殖を促し、線維芽細胞の活性化を介して心筋梗塞領域の組織修復を増強させ、心筋梗塞後の予後を改善させることを確かめた。

4 考察

心筋梗塞後の M2 型マクロファージを介した線維芽細胞活性化による組織修復過程の一端を明らかにしたが、さらなる分子メカニズム解明が望まれる。Interleukin-4 投与は新たな治療法開発につながる可能性を秘めているが更なる前臨床研究が行われる必要がある。

5 結論

M2 型マクロファージは心筋梗塞の際に線維芽細胞の活性化を制御することで、心筋梗塞領域の組織修復に重要な役割を果たす。また Interleukin-4 投与は心筋梗塞の新たな治療法開発につながる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

心筋梗塞や狭心症といった虚血性心疾患は、食生活や生活スタイルの欧米化に伴って増加してきており、医学のみならず、社会的にも大きな問題となっている。本研究は、M2 型のマクロファージが心筋梗塞後の組織修復や線維化に果たす役割を明らかにし、組織修復を利用した心筋梗塞の新たな治療法を開発する目的で行われた。その結果、M2 マクロファージが選択的に抑制される Trib1 欠損マウスでは心筋梗塞後の組織修復が阻害されること、このマウスに骨髄由来マクロファージを移植するとこの修復阻害が回復すること、M2 マクロファージ分化を促進する IL-4 の投与により組織修復が増強されること、さらにその分子機序として M2 マクロファージから分泌される IL-1 α とオステオポンチンが重要であることが示された。

本研究は、独自性・新規性ともに高く、その成果は今後の新たな治療法の開発にも繋がる重要な知見と考えられる。なお、本研究は、すでに Journal of Clinical Investigation 誌(126: 2151-2166, 2016) に報告されている。

以上より、審査員全員により、本論文は学位論文として相応しいと判断された。

試問の結果の要旨

申請者は、本研究の目的、研究方法、結果およびその解釈について要領よく説明した。審査員からは、Trib1 欠損による M2 マクロファージ減少の機序、心臓マクロファージマーカー、心線維化とリモデリングとの関係、IL-4 カクテルの作用機序、今後の臨床応用などについて、数多くの質問がなされた。申請者の質問への理解は良好で、その態度も真摯であり、ほとんどの質問において適切に回答することができた。また、指摘を受けた点について、論文も丁寧に改訂された。

申請者は、本研究を主体的に遂行してきたこと、本研究分野における十分な知識を有していることが示され、博士の学位を授与するに値すると審査員全員一致で認められた。