

甲 第 号

細田千裕 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

論文審査担当者	委員長	教授	堀江 恭二
	委員	教授	武田 真幸
	委員(指導教員)	准教授	辰巳 公平

主論文

MEK inhibitor PD0325901 upregulates CD34 expression in endothelial cells via inhibition of ERK phosphorylation

MEK 阻害剤 PD0325901 は ERK リン酸化阻害を介して内皮細胞における CD34 発現を上昇させる

Chihiro Hosoda, Seiji Mitani, Asuka Sakata, Shogo Kasuda, Yu Onodera, Yoko

Takabayashi, Midori Shima, Kohei Tatsumi

Regenerative Therapy 2024 Aug 29;26:654-662

論文審査の要旨

CD34 陽性血管内皮細胞（endothelial progenitor cells: EPCs）は、血中単核球から単離される細胞分画であり、血管新生を促進することが知られている。近年、CD34 陽性 EPCs を用いた自家移植治療法の安全性と有効性が報告され、虚血性疾患への新規治療法として期待されている。しかし、EPCs の数や質は、喫煙や加齢、糖尿病などにより低下することから、効率的かつ安定的な移植細胞の確保が課題となっている。そこで本研究では、ヒト臍帯静脈内皮細胞（human umbilical vein endothelial cells: HUVECs）に対して種々の化合物を添加することにより、細胞を発生学的により初期の状態へリプログラミングし、CD34 陽性細胞を誘導することを試みた。文献情報をもとに、他の細胞系譜においてリプログラミング活性が示された 7 つの化合物を選定した。定量 PCR 解析により、MEK 阻害剤である PD0325901 により CD34 遺伝子の発現が顕著に上昇することがわかり、さらに、フローサイトメトリー解析によって、7 日間の処理により CD34 陽性率が 98%にまで高まることがわかった（処理前は 5%程度）。PD0325901 により MEK のリン酸化が抑制されていることが確認され、さらに、肺線維芽細胞に対しては CD34 陽性細胞の誘導を認めないことから、PD0325901 の作用が細胞種に応じた特異的なものであることが示唆された。公聴会では多くの質問がなされたが（7 つの化合物を選択した根拠、ERK 阻害が CD34 の発現誘導へ至る機構、本研究で誘導した CD34 陽性細胞と生体由来の EPCs の類似性を判定するための基準、治療効果を検証するための動物実験など）、文献的考察を含めた的確な回答がなされた。さらに、質疑応答の過程で、現時点で未達成の項目（CD34 陽性細胞の機能的解析や増殖能の改善など）についても具体的に言及がなされ、今後の研究の発展が期待された。以上より、主論文の内容と公聴会での発表から、審査委員すべてが適と判断し、医学博士の学位に値する研究であると考えた。

参 考 論 文

な し

以上、主論文に報告された研究成績は、血栓止血先端医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和6年12月10日

学位審査委員長

生体機能制御機構学

教授 堀江 恭二

学位審査委員

腫瘍薬物治療学

教授 武田 真幸

学位審査委員(指導教員)

血栓止血先端医学

准教授 辰巳 公平