

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1972 号

c-kit positive cardiac outgrowth cells demonstrate better ability for cardiac recovery against ischemic myopathy

(心臓組織由来細胞のうち c-kit 陽性細胞は虚血性心疾患の回復により高い効果を示す)

李 川 (りー ちゅあん)

博士 (医学)

論文内容の要旨

心臓由来細胞のうち、心筋幹細胞マーカーである c-kit のみの選別がよりよい治療転帰を及ぼすのか、またその詳細な作用機序を明確にする。ラット心房から培養した細胞を、フローサイトメトリー法にて c-kit 陽性細胞と陰性細胞に分離した。in vitro の検討として、これらの細胞を 3 日間低酸素におき mRNA 発現を測定した。また、細胞培地を回収し、ELISA 法を用いてサイトカイン分泌能を評価した。次いで in vivo による検討をおこなった、ラット心筋梗塞モデルに対し、c-kit 陽性又は c-kit 陰性細胞をそれぞれ投与した。小動物用 CT を用いて左室駆出率 (LVEF) を 4 週間後まで測定した後、心臓を摘出して分子生物学的・組織学的解析を行った。血管新生関連遺伝子である VEGF 及び ANGPTL2 の発現を c-kit 陽性細胞と陰性細胞間で比較検討すると、低酸素暴露前では有意差は認められなかったものの、3 日間の低酸素培養後の c-kit 陽性細胞で有意に高かった。培地に含まれるサイトカインのうち VEGF 及び ANGPTL2 の分泌量は、両群とも低酸素条件下で上昇する傾向がみられたが、c-kit 陽性群が c-kit 陰性群に比べ有意に高かった。さらに、IGF-1 の発現量は c-kit 陽性群で有意に増加していた。一方で cleaved-caspase 3 の発現は c-kit 陽性群で相対的に低下しており、組織化学的解析でもアポトーシス細胞数が有意に少なかった。心筋梗塞モデルラットにおいて、細胞投与群は陽性・陰性群とも細胞非投与群に比べて LVEF の有意な改善が認められたが、その効果は c-kit 陽性細胞を投与した群でより有意な LVEF の改善効果がみられ、さらに新生血管の増加が認められた。以上の結果から、c-kit 陽性細胞は心筋幹細胞治療において有用である可能性が示された。