

## 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	乙 第 2850 号	氏名	金谷 蔵人
審 査 担 当 者	主 査	福本新弘 (印)	
	副主査	島村拓司 (印)	
	副主査	上野高史 (印)	
<p>主論文題目: Sonic Hedgehog signaling regulates vascular differentiation and function in human CD34 positive cells</p> <p>ヒト CD34 陽性細胞の血管形成過程における SonicHedgehog 分子伝達機構についての検討</p>			

### 審査結果の要旨 (意見)

SHh 処置による血管新生を、マウス下肢虚血モデルで検討しており、本基礎研究は臨床に直結するという点で有意義であるが、いくつかの点がまだ不明である。本治療は臨床応用される可能性がある治療法だが、どう臨床応用するか、今後の検討課題である。タンパク処理のため、倫理的には実現性の可能性が高い。具体的には SM1 や SM2 などの免疫染色でしっかりとした vascular development がなされているかどうか、検討が可能であり、さらには組織に tension をかけて、血管強度を検討することも可能と思われる。CD34 陽性細胞は骨髄中と末血中のものがあるが、本研究では骨髄中のものを G-CSF により刺激し、SH 未活性のものを活性化させる点で特徴的である。本研究の Limitation として、下肢動脈を摘出したのみの病的モデルであり、下肢骨格筋にはフレイルなどの異常がないことなどが挙げられ、実際の閉塞性動脈硬化症にも同様の治療効果が当てはまるかどうか、今後の検討が必要である。

### 論文要旨

自家細胞治療に用いられるCD34陽性細胞は、血管内皮前駆細胞(以下EPC)を多数含むと知られている。その機能充進因子を同定することは今後の臨床応用において意義が深い。Sonic Hedgehog (以下SHh) は生後の新生血管と同様に脈管形成にとって必要不可欠な器官形成因子のうちの1つであり、成体における血管形成過程での関与が近年報告されている。我々はEPCにSHhの受容体であるPatchedが発現していることからSHhシグナルで、EPCを活性化させると血管形成促進的に関与するとし仮説に基づき、実験及び検討を行った。SHhはEPCの遊走能、増殖能、接着能、コロニー形成能を充進させるだけでなく血管内皮細胞や平滑筋細胞への分化を促進することが明らかになった。そして、これらのSHhの効果の一部にはTGFシグナル伝達を介するものであることが示唆された。さらに、マウス下肢虚血モデルで、はSHh前処理によってEPC移植による血流改善効果は未処理EPCに比べて有意に大きくなり、EPCの新生血管への集積と血管細胞への分化が認められた。以上の結果からEPCのSHhシグナルを活性化させることにより、虚血性疾患に対する細胞移植治療効果が増大することが明らかになった。