

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 丸山 和晃

本研究は Semaphorin3E、PlexinD1 欠損モデルの解析から、冠動脈発生異常、及びその背景となる冠動脈発生過程の詳細な過程を明らかにすることを試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. Semaphorin3E 及び PlexinD1 欠損マウスにおいて冠動脈高位起始、分枝異常、冠動脈数の増加などの冠動脈形態異常を認めた。

2. 冠動脈発生の詳細な解析の結果、大動脈周囲の毛細血管である Aortic subepicardial vessels(ASVs)が胎生早期に冠動脈入口部に結合する事、その後、心外膜前駆細胞(PEO)、心内膜、静脈洞(SV)などからなる coronary vessels (CVs) が主な冠動脈内皮成分となり胎生 E16.5 で成体型の冠動脈が形成されることを示した。

3. Semaphorin3E-PlexinD1 が ASVs、CVs 共に発現する事を明らかにした。また、シングルセル遺伝子発現解析法により Sema3E 発現がリンパ管マーカーである Prox1、VEGFR3 発現と相関する事を示した。

4. Semaphorin3E-cre マウスを用い細胞系譜を追跡すると、Semaphorin3E を発現した、または発現している細胞は成熟した冠血管内皮には寄与していなかった。Semaphorin3E が胎生早期に冠動脈内皮起源である ASVs、CVs に発現していることを合わせて考えると、Sema3E-PlexD1 シグナルが冠動脈のリモデリング過程に関与している事が示唆された。

5. ASVs の詳細な発生過程を解析すると、ASVs は胎生 E9.5 で二次心臓予定領域より発生し、大血管を取り巻くように発達すること、胎生後期では成熟したり

ンパ管マーカーである LYVE1 を発現し心臓リンパ管を形成することが示された。

6. リンパ管マーカーを発現する ASVs が、胎生早期には冠動脈と結合しており、胎生後期にその結合が消失することが示された。

7. Semaphorin3E-PlexinD1 欠損マウスにおいては ASVs が異常に発達し、冠動脈のリモデリング過程が障害されることで、冠動脈形態異常が起きた可能性が示唆された。

以上、本論文は冠動脈形成過程において、Semaphorin3E-PlexinD1 シグナルが冠動脈リモデリン過程に重要であることを明らかにした。本研究はこれまで未知であった、Semaphorin3E-PlexinD1 シグナルの冠動脈リモデリング過程における役割を明らかにしたもので、冠動脈の形態形成、病態形成の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。