

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 工藤 智明

〔題名〕

Hypoxic preconditioning reinforces cellular functions of autologous peripheral blood-derived cells in rabbit hindlimb ischemia model

(中型動物(ラビット)下肢虚血モデルにおける自己末梢血単核球を用いた低酸素プレコンディショニングの効果)

〔要旨〕

【背景】末梢血単核球細胞(PBMNCs)移植は、従来の治療法では効果のない重症下肢虚血患者に有効な治療法であるが、移植細胞自体の機能低下や虚血組織への生着率や生存率が低いため、治療効果が十分とはいえないことがある。我々は、マウス実験で移植前のPBMNCsを低酸素に短時間暴露すること(低酸素プレコンディショニング)により、血管新生効果が有意に向上することを明らかにしてきた。【目的】臨床試験を視野に入れ、低酸素プレコンディショニング処理をした自己PBMNCs移植による血管新生効果を、中型動物(ウサギ)下肢虚血モデルを用いて検証すること。【方法】(in vitro)低酸素プレコンディショニング処理をしたPBMNCsの接着能、生存率、酸化ストレス抵抗性を評価した。(in vivo)下肢虚血モデルを作成し、術後7日目に低酸素プレコンディショニング処理したPBMNCsを虚血部位に移植した(6×10^7 個を6カ所)。血流測定および血管密度で血管新生効果を評価した。【結果】(in vitro)低酸素プレコンディショニング処理したPBMNCsにおいて接着能の増強、生存率の増加、酸化ストレス抵抗性の向上など細胞機能増強が確認された($p < 0.05$)。(in vivo)低酸素プレコンディショニング処理したPBMNCsを移植した群において有意な血流量の回復や、血管新生の増加が認められた($p < 0.05$)。【結語】低酸素プレコンディショニングの効果がウサギ自己PBMNCs移植モデルで確認され、細胞機能増殖効果も確認された。我々は低酸素プレコンディショニング処理した自己PBMNCsを移植することで、重症下肢虚血患者の予後を改善できる可能性があると考えている。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1374 号	氏 名	工藤 智明
論文審査担当者	主査教授	矢野 雅文	
	副査教授	松永 尚文	
	副査教授	廣野 公一	
<p>学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)</p> <p>中型動物 (ラビット) 下肢虚血モデルにおける自己末梢血単核球を用いた低酸素プレコンディショニングの効果 (Hypoxic preconditioning reinforces cellular functions of autologous peripheral blood-derived cells in rabbit hindlimb ischemia model)</p>			
<p>学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)</p> <p>Hypoxic preconditioning reinforces cellular functions of autologous peripheral blood-derived cells in rabbit hindlimb ischemia model (中型動物 (ラビット) 下肢虚血モデルにおける自己末梢血単核球を用いた低酸素プレコンディショニングの効果)</p> <p>掲載雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications 第 444 巻 第 3 号 P.370 ~ 375 (2014 年 2 月 掲載・掲載予定)</p>			
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>【背景】末梢血単核球細胞 (PBMNCs) 移植は、従来の治療法では効果のない重症下肢虚血患者に有効な治療法であるが、移植細胞自体の機能低下や虚血組織への生着率や生存率が低いため、治療効果が十分とはいえないことがある。我々は、マウス実験で移植前の PBMNCs を低酸素に短時間暴露すること (低酸素プレコンディショニング) により、血管新生効果が有意に向上することが明らかになってきた。【目的】臨床試験を視野に入れ、低酸素プレコンディショニング処理をした自己 PBMNCs 移植による血管新生効果を、中型動物 (ウサギ) 下肢虚血モデルを用いて検証すること。【方法】(in vitro) 低酸素プレコンディショニング処理をした PBMNCs の接着能、生存率、酸化ストレス抵抗性を評価した。(in vivo) 下肢虚血モデルを作成し、術後 7 日目に低酸素プレコンディショニング処理した PBMNCs を虚血部位に移植し (6×10⁶ 個を 6 カ所)、血流測定および血管密度で血管新生効果を評価した。【結果】(in vitro) 低酸素プレコンディショニング処理した PBMNCs において接着能や生存率の増加など機能増強が確認された (P<0.05)。(in vivo) 低酸素プレコンディショニング処理した PBMNCs を移植した群において有意な血流量の回復や (P<0.05)、血管新生が認められた (P<0.05)。【結語】低酸素プレコンディショニングの効果がウサギ自己 PBMNCs 移植モデルで確認され、細胞機能増殖効果も確認された。我々は低酸素プレコンディショニング処理した自己 PBMNCs を移植することで、重症下肢虚血患者の予後を改善できる可能性があると考えている。</p> <p>本研究は、自己末梢血単核球を用いた低酸素プレコンディショニングの効果を中型動物 (ラビット) で証明した論文である。よって、学位論文として価値のあるものであると認められた。</p>			