

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 白築 祥吾

〔題名〕

Enhanced survival of mice infused with bone marrow-derived as compared with adipose-derived mesenchymal stem cells

(骨髄由来間葉系幹細胞投与マウスは脂肪由来間葉系幹細胞投与マウスと比較して生存率が高い)

〔要旨〕

【目的】 肝硬変症患者に対する間葉系幹細胞(Mesenchymal stem cells : MSC)を用いた低侵襲再生治療の研究・開発が様々な施設で行われている。MSCは再生治療における有望な細胞源であり、主に骨髄あるいは脂肪組織から分離される。本研究では、これら2種類のMSCの特性及び生体への細胞投与の安全性を評価した。

【方法】 *in vitro*では、ヒト(h)骨髄由来MSC (Bone-marrow derived MSC : BMSC) とヒト(h)脂肪由来MSC (Adipose derived MSC : ASC) を用いて、網羅的遺伝子発現解析を行い、その後mRNA及びタンパク質の発現解析を行った。*in vivo*では、マウスにマウス(m)BMSCまたはmASCを末梢静脈から投与し、24時間生存率・死亡原因を解析した。

【結果】 PCR・Western blotting・ELISAおよびFlow cytometryの結果、hBMSCと比較してhASCにおいて、組織因子の発現が高かった。プロトロンビン時間は、細胞未投与マウス群(6.5±1.7秒)及びmBMSC投与マウス群(6.7±0.8秒)と比較してmASC投与マウス群において有意に延長した(>120秒)。また、凝固促進能はmASC投与マウス群で増強された。

マウスの間葉系幹細胞投与24時間後生存率は、mBMSC投与群で95.5%(21/22)、mASC投与群で46.4%(13/28)であった。mASC投与群では、細胞投与数が多くなるほどに生存率は低下したが、mBMSC投与群では細胞投与数による生存率の変化は認められなかった。組織病理学的には、mASC投与後死亡マウスの肺及び肝臓の血管内に多数の血栓が認められた。

【考察】 両細胞間の表現型に明らかな相違は認められないが、TF発現はASCにおいて顕著であり、TFによって増強された凝固促進能が、致命的な多臓器血栓塞栓症を引き起こしたと考えられる。

【結論】 上記の結果より、ASCと比較してBMSCの方がより安全性に優れた細胞源であることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用分子生命科学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1452 号	氏 名	白 築 祥 吾
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆 弘	
	副査教授	田 邊 剛	
	副査教授	坂 井 功	
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。)			
Enhanced survival of mice infused with bone marrow-derived as compared with adipose-derived mesenchymal stem cells (骨髄由来間葉系幹細胞投与マウスは脂肪由来間葉系幹細胞投与マウスと比較して生存率が高い)			
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。)			
Enhanced survival of mice infused with bone marrow-derived as compared with adipose-derived mesenchymal stem cells (骨髄由来間葉系幹細胞投与マウスは脂肪由来間葉系幹細胞投与マウスと比較して生存率が高い)			
掲載雑誌名 Hepatology Research 第 45 巻 第 13 号 P. 1353 ~ 1359 (2015 年 12 月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>【目的】 肝硬変症患者に対する間葉系幹細胞(Mesenchymal stem cells: MSC)を用いた低侵襲再生治療の研究・開発が様々な施設で行われている。MSC は再生治療における有望な細胞源であり、主に骨髄あるいは脂肪組織から分離される。本研究では、これら 2 種類の MSC の特性及び生体への細胞投与の安全性を評価した。</p> <p>【方法】 in vitro では、ヒト(h)骨髄由来 MSC (Bone-marrow derived MSC: BMSC) とヒト(h)脂肪由来 MSC (Adipose derived MSC: ASC) を用いて、網羅的遺伝子発現解析を行い、その後 mRNA 及びタンパク質の発現解析を行った。in vivo では、マウスにマウス(m)BMSC または mASC を末梢静脈から投与し、24 時間生存率・死亡原因を解析した。</p> <p>【結果】 PCR・Western blotting・ELISA および Flow cytometry の結果、hBMSC と比較して hASC において、組織因子の発現が高かった。プロトロンビン時間は、細胞未投与マウス群 (6.5±1.7 秒) 及び mBMSC 投与マウス群 (6.7±0.8 秒) と比較して mASC 投与マウス群において有意に延長した(>120 秒)。また、凝固促進能は mASC 投与マウス群で増強された。</p> <p>マウスの間葉系幹細胞投与 24 時間後生存率は、mBMSC 投与群で 95.5%(21/22)、mASC 投与群で 46.4%(13/28)であった。mASC 投与群では、細胞投与数が多くなるほどに生存率は低下したが、mBMSC 投与群では細胞投与数による生存率の変化は認められなかった。組織病理学的には、mASC 投与後死亡マウスの肺及び肝臓の血管内に多数の血栓が認められた。</p> <p>【考察】 両細胞間の表現型に明らかな相違は認められないが、TF 発現は ASC において顕著であり、TF によって増強された凝固促進能が、致死的な多臓器血栓塞栓症を引き起こしたと考えられる。</p> <p>【結論】 上記の結果より、ASC と比較して BMSC の方がより安全性に優れた細胞源であることが示唆された。</p> <p>本研究は、骨髄由来間葉系幹細胞と脂肪由来間葉系幹細胞の差異を詳細に解析し、骨髄由来間葉系幹細胞の安全性を示した論文である。よって、学位論文として価値あるものであると認められた。</p>			
備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。			