

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 田中 裕也

〔題名〕

Autologous preconditioned mesenchymal stem cell sheets improve left ventricular function in a rabbit old myocardial infarction model

(ウサギ陳旧性心筋梗塞モデルに対する低酸素プレコンディショニング自己間葉系幹細胞シートの移植効果)

〔要旨〕

細胞移植療法は末期心不全に対する治療法として期待されている。虚血性心疾患は心不全の主要な原因であるが、重度な虚血が存在する場合、心筋内投与といった従来の移植方法では細胞生着率が低く十分な治療効果が得られていない。近年、細胞生着率を高める移植方法として「細胞シート技術」が開発され注目を浴びている。一方、当科ではこれまでに移植細胞の機能を高める方法として「低酸素プレコンディショニング法」を考案し報告してきた。そこで我々は、これら2つのアプローチを組み合わせることで、細胞移植療法の治療効果を相乗的に高めることが出来るのではないかと考え本研究を行った。まず、ウサギから骨髄間葉系幹細胞を分離し細胞シートを作成した。同シートに低酸素プレコンディショニングを行ったところ、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の産生が有意な増加が認められた。ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用いたtube formation assayでは、低酸素処理した細胞シートの上清を用いた場合に有意なtube形成が観察され、低酸素刺激により骨髄細胞シートの血管新生能が増強することが示された。ウサギ陳旧性心筋梗塞モデルに対する自己骨髄細胞シート移植実験では、低酸素処理した細胞シートを移植した群は通常シート移植群と比べ左心機能が有意に改善した。さらに、シート移植4週後に摘出したウサギ心臓の組織学的評価では、低酸素シート群における梗塞範囲の有意な縮小および梗塞辺縁部血管数の有意な増加が認められた。以上の結果より、細胞シート技術と低酸素プレコンディショニング法の併用療法は、重症虚血性心疾患に対する有効な治療戦略になると考える。

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 1477 号	氏 名	田中 裕也
論文審査担当者	主査教授	矢野 雅文	
	副査教授	小林 誠	
	副査教授	巖野 公一	
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。) Autologous preconditioned mesenchymal stem cell sheets improve left ventricular function in a rabbit old myocardial infarction model (ウサギ陳旧性心筋梗塞モデルに対する低酸素プレコンディショニング自己間葉系幹細胞シートの移植効果)			
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。) Autologous preconditioned mesenchymal stem cell sheets improve left ventricular function in a rabbit old myocardial infarction model (ウサギ陳旧性心筋梗塞モデルに対する低酸素プレコンディショニング自己間葉系幹細胞シートの移植効果)			
掲載雑誌名 American Journal of Translational Research 第 8 巻 第 5 号 P. 2222 ~ 2233 (2016 年 5 月 掲載 ・掲載予定)			
(論文審査の要旨) 細胞移植療法は末期心不全に対する治療法として期待されている。虚血性心疾患は心不全の主要な原因であるが、重度な虚血が存在する場合、心筋内投与といった従来の移植方法では細胞生着率が低く十分な治療効果が得られていない。近年、細胞生着率を高める移植方法として「細胞シート技術」が開発され注目を浴びている。一方、当科ではこれまでに移植細胞の機能を高める方法として「低酸素プレコンディショニング法」を考案し報告してきた。そこで我々は、これら 2 つのアプローチを組み合わせることで、細胞移植療法の治療効果を相乗的に高めることが出来るのではないかと考え本研究を行った。まず、ウサギから骨髄間葉系幹細胞を分離し細胞シートを作成した。同シートに低酸素プレコンディショニングを行ったところ、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の産生が有意な増加が認められた。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた tube formation assay では、低酸素処理した細胞シートの上清を用いた場合に有意な tube 形成が観察され、低酸素刺激により骨髄細胞シートの血管新生能が増強することが示された。ウサギ陳旧性心筋梗塞モデルに対する自己骨髄細胞シート移植実験では、低酸素処理した細胞シートを移植した群は通常シート移植群と比べ左心機能が有意に改善した。さらに、シート移植 4 週後に摘出したウサギ心臓の組織学的評価では、低酸素シート群における梗塞範囲の有意な縮小および梗塞辺縁部血管数の有意な増加が認められた。以上の結果より、細胞シート技術と低酸素プレコンディショニング法の併用療法は、重症虚血性心疾患に対する有効な治療戦略になると考える。 本研究は、細胞シート移植治療に低酸素プレコンディショニングを組み合わせることで虚血性心疾患に対する治療効果が相乗的に向上することを明らかにした。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。			