

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 松田崇史

〔題名〕

A Canine Liver Fibrosis Model to Develop a Therapy for Liver Cirrhosis Using Cultured Bone Marrow-Derived Cells

(培養骨髄由来細胞を用いた肝硬変に対する治療のためのイヌ肝線維化評価モデルの作出)

〔要旨〕

【目的】我々はこれまでに、肝硬変症に対する「自己骨髄細胞投与Autologous bone marrow cell infusion (ABMi)療法」の臨床的有効性と安全性を多施設臨床研究で明らかにしてきた。しかしこのABMi療法は全身麻酔可能例に適応が限定されるため、局所麻酔で採取した少量骨髄液から培養自己骨髄間葉系幹細胞(BMSC)を末梢静脈から投与する低侵襲な肝臓再生療法を開発している。そこで今回、ヒト臨床応用にむけて四塩化炭素(CCl₄)を用いたイヌ肝線維化評価モデルを開発し、培養自己BMSC投与の効果を評価した。

【方法】全身麻酔下でイヌ上腕骨より少量骨髄液を採取し、ヒト静脈留置用カテーテルをイヌの胃内に、また穿刺ポートを背中 of 皮下に留置した。留置したポート・カテーテルシステムよりCCl₄反復投与を10週間行い肝線維化モデルの作成を行った。10週時点でBMSC群とコントロール群に分け、BMSC群には末梢静脈より4×10⁵/kgのBMSCを投与した。両群とも、さらに4週間CCl₄反復投与を継続した。BMSC投与前、投与後4週においてエコーガイド下肝生検、インドシアニングリーン(ICG)試験、血液生化学検査などを行い、比較を行った。

【結果】BMSC投与後4週では、BMSC群ではコントロール群と比べて線維化の改善とICG値半減時間の短縮を認めた。またBMSC投与後に明らかな合併症は認められなかった。

【結論】留置したポート・カテーテルシステムを用いたCCl₄反復投与によりイヌ肝線維化評価モデルの開発を行った。そして同モデルで、培養自己BMSCの末梢静脈投与は明らかな合併症なく施行でき、肝線維化に対する有効性を確認した。

作成要領

1. 要旨は、日本語で800字以内、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

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 1516 号	氏 名	松田崇史
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	永野 浩昭	
	副査教授	坂井田 功	
<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>A Canine Liver Fibrosis Model to Develop a Therapy for Liver Cirrhosis Using Cultured Bone Marrow-Derived Cells (培養骨髄由来細胞を用いた肝硬変に対する治療のためのイヌ肝線維化評価モデルの作出)</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>A Canine Liver Fibrosis Model to Develop a Therapy for Liver Cirrhosis Using Cultured Bone Marrow-Derived Cells (培養骨髄由来細胞を用いた肝硬変に対する治療のためのイヌ肝線維化評価モデルの作出)</p> <p>掲載雑誌名 Hepatology communications 第 1 巻 第 7 号 P. 691 ~ 703 (2017 年 7 月 掲載)</p>			
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>【目的】我々はこれまでに、肝硬変症に対する「自己骨髄細胞投与 Autologous bone marrow cell infusion (ABMi) 療法」の臨床的有効性と安全性を多施設臨床研究で明らかにしてきた。しかしこの ABMi 療法は全身麻酔可能例に適応が限定されるため、局所麻酔で採取した少量骨髄液から培養自己骨髄間葉系幹細胞(BMSC)を末梢静脈から投与する低侵襲な肝臓再生療法を開発している。そこで今回、ヒト臨床応用にむけて四塩化炭素 (CCl₄) を用いたイヌ肝線維化評価モデルを開発し、培養自己 BMSC 投与の効果を評価した。</p> <p>【方法】全身麻酔下でイヌ上腕骨より少量骨髄液を採取し、ヒト静脈留置用カテーテルをイヌの胃内に、また穿刺ポートを背中下の皮下に留置した。留置したポート・カテーテルシステムより CCl₄ 反復投与を 10 週間行い肝線維化モデルの作成を行った。10 週時点で BMSC 群とコントロール群に分け、BMSC 群には末梢静脈より 4×10⁵/kg の BMSC を投与した。両群とも、さらに 4 週間 CCl₄ 反復投与を継続した。BMSC 投与前、投与後 4 週においてエコーガイド下肝生検、インドシアニングリーン(ICG)試験、血液生化学検査などを行い、比較を行った。</p> <p>【結果】BMSC 投与後 4 週では、BMSC 群ではコントロール群と比べて線維化の改善と ICG 値半減時間の短縮を認めた。また BMSC 投与後に明らかな合併症は認められなかった。</p> <p>【結論】留置したポート・カテーテルシステムを用いた CCl₄ 反復投与によりイヌ肝線維化評価モデルの開発を行った。そして同モデルで、培養自己 BMSC の末梢静脈投与は明らかな合併症なく施行でき、肝線維化に対する有効性を確認した。</p> <p>本研究は、イヌを対象として短期間で肝線維化評価モデルを作成し、さらに同モデルに対して自己骨髄液から培養した間葉系幹細胞を末梢静脈から投与し、その安全性と有効性を評価した最初の報告論文である。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。			