

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 西村 達朗

〔題名〕

Liver regeneration therapy through the hepatic artery-infusion of cultured bone marrow cells in a canine liver fibrosis model

(イヌ肝線維化評価モデルにおける培養自己骨髄細胞肝動脈投与による肝再生療法)

〔要旨〕

【背景・目的】これまで我々は非代償性肝硬変症に対する非培養全骨髄細胞や培養自己骨髄間葉系幹細胞(MSC)を用いた末梢静脈投与に基づく低侵襲肝臓再生療法を報告している。本研究では、我々の確立されたイヌ肝線維化評価モデルを使用し、培養自己骨髄MSC肝動脈投与の有効性・安全性をこれまでの末梢静脈投与と比較した。

【方法】イヌの骨髄細胞を採取・培養し、得られた骨髄MSCを四塩化炭素(CCl_4)反復投与によるイヌ肝線維化評価モデルに末梢静脈投与または肝動脈投与した。

骨髄MSC投与前、投与後4,8,12週において肝線維化およびICG値半減時間の変化をコントロール群と比較した。さらに骨髄MSC肝動脈投与の安全性を造影CTと経時的血液生化学検査で評価した。

【結果】骨髄MSC投与後4週において、末梢静脈投与群($n=8$)は細胞非投与群($n=10$)と比べてICG値半減時間の短縮を認めた。また肝動脈投与群($n=4$)のICG値半減時間は、末梢静脈投与群と比しても投与8週後(Δ ICG値半減時間[分]: -3.8 ± 1.7 vs. $+0.4 \pm 2.4$, $p < 0.01$)および投与12週後(Δ ICG値半減時間[分]: -4.2 ± 1.7 vs. $+0.4 \pm 2.7$, $p < 0.01$)と有意に短縮されていた。また細胞投与後の造影CTでも肝梗塞なく、血液凝固亢進も認めなかった。

【結語】独自イヌ肝線維化評価モデルにおいて、培養自己骨髄MSC肝動脈投与の有効性(肝線維化および肝機能改善)と安全性を確認したことから、非臨床POCを取得した。

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 1 5 4 6 号	氏 名	西村 達朗
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	永野 浩志	
	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。)			
Liver regeneration therapy through the hepatic artery-infusion of cultured bone marrow cells in a canine liver fibrosis model (イヌ肝線維化評価モデルにおける培養自己骨髄細胞肝動脈投与による肝再生療法)			
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。)			
Liver regeneration therapy through the hepatic artery-infusion of cultured bone marrow cells in a canine liver fibrosis model (イヌ肝線維化評価モデルにおける培養自己骨髄細胞肝動脈投与による肝再生療法)			
掲載雑誌名 PLoS One			
第14巻 第1号 e0210588 (2019年 1月 掲載)			

(論文審査の要旨)

【背景・目的】 これまで我々は非代償性肝硬変症に対する非培養全骨髄細胞や培養自己骨髄間葉系幹細胞(MSC)を用いた末梢静脈投与に基づく低侵襲肝臓再生療法を報告している。本研究では、我々の確立されたイヌ肝線維化評価モデルを使用し、培養自己骨髄MSC肝動脈投与の有効性・安全性をこれまでの末梢静脈投与と比較した。

【方法】 イヌの骨髄細胞を採取・培養し、得られた骨髄MSCを四塩化炭素(CCl₄)反復投与によるイヌ肝線維化評価モデルに末梢静脈投与または肝動脈投与した。

骨髄MSC投与前、投与後4, 8, 12週において肝線維化およびICG値半減時間の変化をコントロール群と比較した。さらに骨髄MSC肝動脈投与の安全性を造影CTと経時的血液生化学検査で評価した。

【結果】 骨髄MSC投与後4週において、末梢静脈投与群(n=8)は細胞非投与群(n=10)と比べてICG値半減時間の短縮を認めた。また肝動脈投与群(n=4)のICG値半減時間は、末梢静脈投与群と比しても投与8週後(Δ ICG値半減時間[分]: -3.8 ± 1.7 vs. $+0.4 \pm 2.4$, $p < 0.01$)および投与12週後(Δ ICG値半減時間[分]: -4.2 ± 1.7 vs. $+0.4 \pm 2.7$, $p < 0.01$)と有意に短縮されていた。また細胞投与後の造影CTでも肝梗塞なく、血液凝固亢進も認めなかった。

【結語】 独自イヌ肝線維化評価モデルにおいて、培養自己骨髄MSC肝動脈投与の有効性(肝線維化および肝機能改善)と安全性を確認したことから、非臨床POCを取得した。

本研究は、イヌ肝線維化評価モデルにおいて、培養自己骨髄MSC肝動脈投与の有効性(肝線維化および肝機能改善)と安全性を確認した論文である。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。