

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 松浦 桂司

〔題名〕

Evaluation of the Effects of Cultured Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Infusion on Hepatocarcinogenesis in Hepatocarcinogenic Mice With Liver Cirrhosis

(マウス肝発癌肝硬変モデルにおける培養骨髄間葉系幹細胞投与の肝発癌に対する影響評価)

〔要旨〕

【目的】肝移植は非代償性肝硬変症に対する唯一の根治的な治療法とされている。しかしながら、様々な制限のため肝移植を受けることのできない人も多い。そのため、肝移植によらない治療法として肝再生療法が必要とされている。少量の自己骨髄液から骨髄由来間葉系幹細胞 (bone marrow mesenchymal stem cell: BMSC) を培養し末梢静脈から投与する「低侵襲肝臓再生療法」を実施し、その肝発癌における影響についてマウスモデルを用いて評価した。

【方法】生後2週オスC57BL/6マウスにN-nitrosodiethylamine (DEN) を腹腔内単回投与し、生後6週より四塩化炭素(CCl₄)を週2回腹腔内投与することで肝発癌肝硬変マウスモデルを作成し、10週からマウス同種同系GFP陽性BMSC(1.0×10⁶/body)を2週に1回、計5回投与し、BMSC頻回投与が肝発癌に与える影響を評価した。

【結果】組織学的評価ではfociおよび腫瘍のいずれも発生率、個数、平均サイズに有意差は認められなかった。その一方でBMSC投与群では有意な線維化と肝障害の抑制が認められた。

【考案】高発癌肝硬変状態であってもBMSC投与は発癌を促進させることはなかったことから、ヒト非代償性肝硬変症への自己BMSC投与は安全かつ有効な治療法になりうることを示唆された。

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1547号	氏名	松浦 桂司
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	江崎 和弘	
	副査教授	坂井 功	
学位論文題目 (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。) Evaluation of the Effects of Cultured Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Infusion on Hepatocarcinogenesis in Hepatocarcinogenic Mice With Liver Cirrhosis (マウス肝発癌肝硬変モデルにおける培養骨髄間葉系幹細胞投与の肝発癌に対する影響評価)			
学位論文の関連論文題目 (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。) Evaluation of the Effects of Cultured Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Infusion on Hepatocarcinogenesis in Hepatocarcinogenic Mice With Liver Cirrhosis (マウス肝発癌肝硬変モデルにおける培養骨髄間葉系幹細胞投与の肝発癌に対する影響評価) 掲載雑誌名 Transplantation Proceedings 第51巻 第3号 P.925~935 (2019年4月 掲載)			
(論文審査の要旨) 肝移植は非代償性肝硬変症に対する唯一の根治的な治療法とされている。しかしながら、様々な制限のため肝移植を受けることのできない人も多い。そのため、肝移植によらない治療法として肝再生療法が必要とされている。少量の自己骨髄液から骨髄由来間葉系幹細胞 (bone marrow mesenchymal stem cell: BMSC) を培養し末梢静脈から投与する「低侵襲肝臓再生療法」を実施し、その肝発癌における影響についてマウスモデルを用いて評価することとした。 生後2週オス C57BL/6 マウスに N-nitrosodiethylamine (DEN) を腹腔内単回投与し、生後6週より四塩化炭素 (CCl4) を週2回腹腔内投与することで肝発癌肝硬変マウスモデルを作成し、10週からマウス同種同系 GFP 陽性 BMSC (1.0 × 10 ⁶ /body) を2週に1回、計5回投与し、BMSC 頻回投与が肝発癌に与える影響を評価した。 組織学的評価では foci および腫瘍のいずれも発生率、個数、平均サイズに有意差は認められなかった。その一方で BMSC 投与群では有意な線維化と肝障害の抑制が認められた。 高発癌肝硬変状態であっても BMSC 投与は発癌を促進させることはなかったことから、ヒト非代償性肝硬変症への自己 BMSC 投与は安全かつ有効な治療法になりうることを示唆された。 本研究は、現在開発の進められている培養骨髄を用いた低侵襲肝臓再生療法の有効性と肝発癌に対する安全性について肝発癌肝硬変マウスモデルを用いて評価しており、今後の肝臓再生療法の可能性について示唆に富む論文である。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。			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			