

(様式3号)

## 学位論文の要旨

氏名 永瀬 隆

### 〔題名〕

Allogeneic Fibroblast Sheets Accelerate Cutaneous Wound Healing Equivalent to Autologous Fibroblast Sheets in Mice

(他家線維芽細胞シートは自家線維芽細胞シートと同等にマウスにおける皮膚創傷治癒を促進する)

### 〔要旨〕

難治性皮膚潰瘍に対する自家細胞シート移植は、既存の治療法よりも高い治療効果が認められている。しかし、自家線維芽細胞シートを臨床で用いるには、患者への侵襲、培養に要する時間、細胞機能の低下、品質検査のコストが個々に生じることが臨床応用へ制限となっている。対照的に、予め製造された他家細胞を用いることは免疫応答の問題はあるものの、自家細胞よりも低コストで高品質な細胞を移植できる利点があり、再生医療の普及および産業化の可能性を秘めている。そこで、本研究では、自家線維芽細胞シートおよび他家線維芽細胞シートにおける創傷治癒効果、細胞生存率および免疫応答の違いを評価することを目的とした。

創傷治癒について、同等の分泌能を有する自家または他家線維芽細胞シートを作製し、マウス皮膚創傷治癒モデルに移植し創傷収縮率を評価した。細胞シートの生存について、ルシフェラーゼ発現線維芽細胞シートを自家または他家移植し *in vivo* imaging で評価した。治癒組織については、移植後5・14日目に組織学的評価を行った。他家線維芽細胞シート移植は、創傷治癒の初期段階で有意な創傷収縮を示し、これは自家線維芽細胞シートと同等であった。自家および他家ルシフェラーゼ発現線維芽細胞シートの発光は5日目にピークに達し、13日目には発光が観察されなかった。他家線維芽細胞シート移植では、移植14日目の治癒組織への有意な免疫細胞の集積が確認されたが、創傷治癒早期である移植5日目にはみられなかった。

他家線維芽細胞シートは、その後の免疫原性応答にもかかわらず、自己線維芽細胞シートと同等の細胞生存率および創傷治癒効果を示した。この結果は、自家線維芽細胞シートと同等のパラクライン効果を発揮する他家線維芽細胞シートの実用的な臨床応用の可能性を示す。

## 学位論文審査の結果の要旨

令和3年1月4日

報告番号	甲 第 1597 号	氏 名	永瀬 隆
論文審査担当者	主査教授	矢野 雅文	
	副査教授	白澤 文吾	
	副査教授	廣野 公一	
学位論文題目名 Allogeneic fibroblast sheets accelerate cutaneous wound healing equivalent to autologous fibroblast sheets in mice. (他家線維芽細胞シートは自家線維芽細胞シートと同等にマウスにおける皮膚創傷治癒を促進する)			
学位論文の関連論文題目名 Allogeneic fibroblast sheets accelerate cutaneous wound healing equivalent to autologous fibroblast sheets in mice. (他家線維芽細胞シートは自家線維芽細胞シートと同等にマウスにおける皮膚創傷治癒を促進する) 掲載雑誌名 American Journal of Translational Research 第12巻 第6号 P. 2652~2663 (2020年6月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>難治性皮膚潰瘍に対する自家細胞シート移植は、既存の治療法よりも高い治療効果が認められている。しかし、自家線維芽細胞シートを臨床で用いるには、患者への侵襲、培養に要する時間、疾患背景による細胞機能の低下、品質検査のコストが個々に生じることが臨床応用への課題である。対照的に、予め製造された他家細胞を用いることは免疫応答の問題はあるものの、自家細胞よりも低コストで高品質な細胞を移植できる利点があり、再生医療の普及および産業化の可能性を秘めている。そこで、本研究では、自家線維芽細胞シートおよび他家線維芽細胞シートにおける創傷治癒効果、細胞生存率および免疫応答の違いを評価することを目的とした。</p> <p>創傷治癒については、同等の分泌能を有する自家または他家線維芽細胞シートを作製し、マウス皮膚創傷治癒モデルに移植し創傷収縮率を評価した。細胞シートの生存については、ルシフェラーゼ発現線維芽細胞シートを自家または他家移植し in vivo imaging で評価した。治癒組織については、移植後5・14日目に組織学的評価を行った。他家線維芽細胞シート移植は、創傷治癒の初期段階で有意な創傷収縮を示し、これは自家線維芽細胞シートと同等であった。自家および他家ルシフェラーゼ発現線維芽細胞シートの発光は5日目にピークに達し、13日目には発光が観察されなかった。他家線維芽細胞シート移植では、移植14日目の治癒組織への有意な免疫細胞の集積が確認されたが、創傷治癒早期である移植5日目にはみられなかった。</p> <p>他家線維芽細胞シートは、その後の免疫原性応答にもかかわらず、自己線維芽細胞シートと同等の細胞生存率および創傷治癒効果を示した。この結果は、自家線維芽細胞シートと同等のパラクライン効果を発揮する他家線維芽細胞シートの実用的な臨床応用の可能性を示す。</p> <p>本研究は、他家線維芽細胞シートの自己線維芽細胞シートに対する同等性を明らかにしたもので、学位論文として価値のあるものと認めた。</p>			