

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 池 創一

〔題名〕

Cryopreserved allogenic fibroblast sheets: development of a promising treatment for refractory skin ulcers

(難治性皮膚潰瘍に対する凍結保存した他家線維芽細胞シート移植治療法の開発)

〔要旨〕

現在、再生医療の普及を阻む課題の一つに高コストがあり、普及のためにはコスト削減が必要である。そこで、コスト削減の手段として、細胞シートの凍結保存に着目した。我々は、全方向から均一な温度の冷気を用いて物体を凍結させる 3D フリーザーが、細胞シートの凍結保存に有用である可能性を報告している。

本研究の目的は、皮膚潰瘍モデルマウスにおいて、3D フリーザーを用いて凍結保存した他家線維芽細胞シートの治療効果を検討することである。他家細胞シートの凍結保存が可能であれば、様々な疾患への応用が可能であり、大幅なコストダウンによる再生医療の普及に貢献できると考えられる。3D フリーザーを用いて線維芽細胞シートの凍結を行った。凍結融解した線維芽細胞シートは、非凍結線維芽細胞シートと比較して、細胞生存率は約 80% であり、vascular endothelial growth factor (VEGF)、hepatocyte growth factor (HGF)、stromal derived factor-1 α (SDF-1 α) の培養上清中の濃度が 50% 以上で、transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) の分泌能は同等であった。皮膚潰瘍モデルマウスにおいて、非凍結線維芽細胞シート群と凍結融解した線維芽細胞シート群の間で、自家細胞、他家細胞のどちらも創傷治癒率に差はなく、治癒後の組織における血管新生の程度も同等であった。治癒組織における CD3 陽性細胞数は、非凍結および凍結解凍のいずれも、自家線維芽細胞シート群と比較して、他家線維芽細胞シート群で多くみられた。しかし、凍結解凍した他家線維芽細胞シート群の病理組織学的な組織再生の程度は、凍結解凍した自家線維芽細胞シート群と同等であった。本研究の結果から、凍結解凍した他家線維芽細胞シートが難治性皮膚潰瘍に対する有望な治療方法となる可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

令和4年12月28日

| | | | |
|--|-------------------|-------|------|
| 報告番号 | 甲 第 1663 号 | 氏 名 | 池 創一 |
| 論文審査担当者 | 主査教授 | 伊藤 浩史 | |
| | 副査教授 | 白澤 文吾 | |
| | 副査教授 | 廣野 公一 | |
| 学位論文題目 Cryopreserved allogenic fibroblast sheets: development of a promising treatment for refractory skin ulcers (難治性皮膚潰瘍に対する凍結保存した他家線維芽細胞シート移植治療法の開発) | | | |
| 学位論文の関連論文題目 Cryopreserved allogenic fibroblast sheets: development of a promising treatment for refractory skin ulcers (難治性皮膚潰瘍に対する凍結保存した他家線維芽細胞シート移植治療法の開発) 掲載雑誌名 American Journal of Translational Research 第6巻 第14号 P.3879~3892 (2022年6月 掲載) 著者 Soichi Ike, Koji Ueno, Masashi Yanagihara, Takahiro Mizoguchi, Takasuke Harada, Kotaro Suehiro, Hiroshi Kurazumi, Ryo Suzuki, Tomoko Kondo, Tomoaki Murata, Bungo Shirasawa, Noriyasu Morikage, Kimikazu Hamano | | | |
| (論文審査の要旨) 近年、種々の疾患において喪失した臓器の機能を改善させる再生医療の進歩が目覚ましいが、その普及を阻む課題の一つに高コストがあり、日常診療として一般に広く普及するためにはコスト削減が必要である。血行不良や褥瘡などに伴う難治性皮膚潰瘍もその一つで、皮膚移植に代わる様々な手技が開発されてきた。今回、学位申請者らは、コスト削減の手段として細胞シートの凍結保存に着目し、全方向から均一な温度の冷気を用いて物体を凍結させる 3D フリーザーが、細胞シートの凍結保存に有効ではないかと考え、皮膚潰瘍モデルマウスにおいて、3D フリーザーを用いて凍結保存した他家線維芽細胞シートの治療効果を検討した。 自家線維芽細胞と他家線維芽細胞をそれぞれC3H/He と C57BL/6 マウスの尾の皮膚より採取して24穴プレートで培養し、培養液を除去した後プレートごと 3D フリーザーで凍結した。凍結融解した線維芽細胞シートは、非凍結線維芽細胞シートと比較して、細胞生存率は約 80%であり、vascular endothelial growth factor (VEGF)、hepatocyte growth factor (HGF)、stromal derived factor-1 α (SDF-1 α) の培養上清中の濃度が 50%以上で、transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) の分泌能は同等であった。皮膚潰瘍モデルマウスにおいて、非凍結線維芽細胞シート群と凍結融解した線維芽細胞シート群の間で、自家細胞、他家細胞のどちらも創傷治癒率に差はなく、治癒後の組織における血管新生の程度も同等であった。治癒組織における CD3 陽性細胞数は、非凍結および凍結解凍のいずれも、自家線維芽細胞シート群と比較して、他家線維芽細胞シート群で多くみられた。しかし、凍結解凍した他家線維芽細胞シート群の病理組織学的な組織再生の程度は、凍結解凍した自家線維芽細胞シート群とほぼ同等であった。 これら一連の研究により、凍結解凍した他家線維芽細胞シートは非凍結自家線維芽細胞シートと同等の効果を有し、難治性皮膚潰瘍に対する有望な治療方法となり得るとともに、大量生産や大量保存によりコスト削減が期待でき、他の疾患への応用を含め、様々な再生医療の普及に貢献できることが示唆された。 本研究は、3D フリーザーで凍結保存、融解した他家線維芽細胞シートの難治性皮膚潰瘍に対する治療効果を明らかにしたもので、他の疾患の治療への応用やコスト削減も期待されると考えられ、学位論文として十分に価値あるものと認められた。 | | | |
| 備考 審査の要旨は800字以内とすること。 | | | |