

Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a mouse steatohepatitis-induced cirrhosis model

著者	関 晃裕
著者別表示	Seki Akihiro
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4094号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2014-06-30
URL	http://hdl.handle.net/2297/42056



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第2439号 氏名 関 晃裕

論文審査担当者 主査 平尾 敦 印
副査 太田 哲生 印
横田 崇 印



学位請求論文

題 名

Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a mouse steatohepatitis-induced cirrhosis model.

(肝硬変マウスモデルにおける脂肪組織由来幹細胞による肝修復再生療法の検討)

掲載雑誌名 Hepatology 58 巻 3 号 1133-42 頁 2013 年 9 月掲載.

慢性肝疾患の終末像である肝硬変に対する根治的治療の開発が切望されている。その中で、間葉系幹細胞を用いた臓器再生医療への応用が期待されている。本研究は、非アルコール性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis; NASH) 肝硬変マウスモデルを用いた脂肪組織由来間葉系幹細胞 (adipose tissue-derived mesenchymal stem cell; ADSC) による肝修復再生療法に関する基礎的研究である。

まず、最初に、高脂肪動脈硬化食を与えることにより NASH 肝硬変マウスモデルを作成し、本モデルでは経時的に肝内炎症、高度線維化状態、肝機能低下を呈し、NASH 肝硬変の臨床像に類似していることを確認した。この NASH 肝硬変マウスモデルへ ADSC を投与したところ、肝硬変組織への ADSC の生着が確認された。ADSC 投与の結果、肝細胞機能の改善、肝線維化の改善および線維化に大きく寄与する活性化肝星細胞の減少が観察された。さらに、NASH 肝硬変組織における炎症細胞の減少も確認された。肝組織の DNA マイクロアレイにより遺伝子発現解析を行ったところ、ADSC 投与により発現が亢進した遺伝子は主に組織再生に関連する生物学的プロセスに関与するものであり、一方 ADSC 投与により発現が減少した遺伝子は主に炎症に関与していることが明らかとなった。ADSC 投与後発現の低下を認めた遺伝子を血球系の発現データ (GSE27787) を用いて one-way cluster 解析を行ったところ、これらは MAC-1 陽性細胞および Gr-1 陽性細胞に発現する遺伝子群であることが判明した。また同様に T 細胞系の発現データ (GSE14308) と照合したところ、Th1, Th2, Th17 に発現する遺伝子群であった。以上の結果より、ADSC 投与による炎症抑制効果は、MAC-1 陽性細胞、Gr-1 陽性細胞、活性型ヘルパー T 細胞系への作用を介していることが示唆された。

本研究の結論として、NASH 肝硬変マウスモデルを用いた検討により、ADSC の投与は、肝硬変における炎症の軽減、線維化および肝機能の改善に有用であることが確認された。これらの結果は、肝硬変に対する ADSC 投与による肝修復再生療法の臨床応用の可能性を示唆するものであり、当論文は今後の再生医療の進展に寄与するものと考えられ、博士学位論文に値するものと評価された。