

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2437 号 氏名 東元 真実

論文審査担当者 主査 向田 直史



副査 村松 正道



谷内江 昭宏



### 学位請求論文

題 名 Adipose tissue derived stromal stem cell therapy in murine ConA-derived hepatitis is dependent on myeloid-lineage and CD4<sup>+</sup> T-cell suppression  
掲載雑誌名 European Journal of Immunology 第 43 巻 第 11 号 2956 頁～2968 頁  
平成 25 年 11 月掲載

間葉系幹細胞(MSC)は、骨髄・臍帯・脂肪組織間質などに豊富に存在し、多分化能、抗炎症効果を有することから、肝臓を始めとした種々の臓器の再生療法への応用に向けた研究が行われている。多くの肝疾患の成立過程には炎症反応が関与しており、MSC を用いた肝疾患への再生療法開発においては、炎症に対する免疫修飾効果とその詳細な機序を明らかにすることが必要である。本研究では、Concanavalin A (ConA)投与によって生じる肝炎マウスモデルに対する、MSC を含む脂肪組織由来間質細胞(ADSC)投与による治療効果とその機序を検討した。

C57BL/6 マウス(10-12 週齢、雌)に ConA(300 µg)を尾静脈注射した直後あるいは 3 時間後に、マウスの鼠径部から採取した脂肪組織の間質細胞を酵素処理にて分離、継代培養し得られた ADSC(1x10<sup>5</sup> 個)を尾静脈より投与し、以下の結果が得られた。

- 1) ADSC を ConA 投与と同時投与した場合及び 3 時間後に投与した場合に、ConA 処理による 24 時間後の血清 ALT 活性値および LDH 活性値の上昇が軽減した。
- 2) Green Fluorescence Protein(GFP)発現 ADSC を ConA 投与と同時あるいは 3 時間後に投与したところ、ConA 投与後 6 時間と 24 時間において肺で GFP 発現 ADSC を検出したのに対して、肝臓では ConA 投与 3 時間後に ADSC を投与した場合のみ検出された。
- 3) ConA 投与 3 時間後に ADSC を投与したマウスの肝組織における CD11b<sup>+</sup>細胞・Gr-1<sup>+</sup>細胞・F4/80<sup>+</sup>細胞の集積ならびに CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>比の上昇が減弱した。
- 4) DNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現解析の結果、ADSC 非投与群に比べて、ADSC 投与群においては炎症性細胞に関連した遺伝子群・ヘルパー T 細胞の活性化に関連した遺伝子群の発現が減少しており、肝臓内への浸潤細胞の変化を反映していた。

以上より、ConA 肝炎における ADSC の抗炎症効果の機序において、活性化した炎症性細胞および CD4<sup>+</sup>T 細胞に対する抑制が重要であることが明らかとなった。

本研究は間葉系幹細胞を用いた臓器再生療法の発展に寄与する基礎的研究であり、学位に値する労作と評価された。