

## 論文審査の結果の要旨

氏名：中山 洵 志

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ラット椎間板変性モデルに対する脱分化脂肪細胞（DFAT）移植の治療効果

審査委員：（主査） 教授 相澤 信

（副査） 教授 石井 敬基 教授 高橋 悟

教授 湯澤 美都子

髄核細胞の不可逆的变化により生じる椎間板変性症は、腰痛を引き起こす主要な原因の一つであり、運動障害を引き起こすなどにより社会生活上の問題となっている疾病である。近年、本疾患の根治的治療を目的として様々な再生医学的アプローチを用いた検討が行われているが十分な成果をあげるに至っていない。本研究者は皮下脂肪組織から分離した成熟脂肪細胞を天井培養法により体外培養することによって得られた脱分化脂肪細胞(dedifferentiated fat cell: DFAT)が、高い増殖能と間葉系細胞への分化能を有することを確認した。さらに椎間板穿刺により椎間板変性症モデルラットを作製し、DFAT を傷害部に注入することによる椎間板再生効果について検討した。

椎間板変性症モデルラットでは、穿刺による傷害 1 週間後には椎間板間隙の狭小化が X 線学的評価で認められ、また組織学的には髄核細胞が消失し、細胞外マトリックスに置換される所見が認められた。これらの変化は傷害 8 週後でも認められ、自然修復しないことを確認した。このモデルラットの傷害部に DFAT を注入し、椎間板変性症に対する治療効果について検討を行った。DFAT 注入治療を行った後、経時的に X 線学的、組織学的観察を行った実験で、注入後 2 週目で椎間板間隙の狭小化の改善、また 4 週後には髄核細胞の出現が認められた。さらに GFP で標識した DFAT を用いた実験を行い、傷害部に出現した髄核細胞は注入した GFP で標識された DFAT 自身が分化したものであることを明らかとした。これらの結果は、注入した DFAT が間葉系細胞である髄核細胞に分化し、椎間板の修復、再生に直接関与していることを明らかとし、椎間板変性症の治療用細胞ソースとしての DFAT の有用性を示している。DFAT は安全に、均質な細胞として大量調整することが可能であり、本論文は今後椎間板変性症の新規治療法の開発の可能性を示唆する優れた内容であると評価する。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 27 年 2 月 18 日