

論文審査の結果の要旨

氏名：河野 通成

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ウサギ下肢虚血モデルに対する凍結解凍脱分化脂肪細胞自家移植の効果

審査委員：（主査） 教授 羽尾 裕之

（副査） 教授 平山 篤志 教授 松本 直也

教授 阿部 雅紀

脱分化脂肪細胞 (dedifferentiated fat cell: DFAT)は成熟脂肪細胞から分離された多分化能を有する細胞である。DFAT の利点として、細胞源である成熟脂肪組織の採取に伴った侵襲が低く、ドナーの年齢に関わらず純度の高い細胞が採取可能な点が挙げられる。同細胞の今後の再生医療における治療細胞としての可能性が期待されている。

DFAT を再生医療の治療細胞として実際の患者に投与する際、凍結保存した DFAT を解凍して投与することとなる。本論文の主たる目的は凍結・解凍した DFAT が治療細胞として適しているかを虚血のモデル動物も用いて *in vivo* で検討することである。ウサギ左大腿動静脈の結紮による下肢虚血モデルを作成し、凍結解凍 DFAT・新鮮 DFAT・生理食塩水の左側腓腹筋周囲への筋肉内注射の虚血に対する治療効果を比較した。治療効果の評価方法としては、経皮的酸素分圧を測定し、さらに腓腹筋組織内の血管新生の程度を組織学的に検証した。

フローサイトメーターを用いた凍結解凍 DFAT は 10%程度の死細胞率で、新鮮 DFAT の 0.033%に対し死細胞数が増加することが示された。細胞投与後 2 週以降で新鮮 DFAT 投与群は生理食塩水投与の対照群と比較して、左大腿の経皮的酸素分圧が有意に高値を示した。これに対し、凍結解凍 DFAT 投与群は投与 3 週以降で対照群と比較して、左大腿の経皮的酸素分圧が有意に高値を示した。新鮮 DFAT 投与群と凍結解凍 DFAT 投与群の両群間は、3 週・4 週で新鮮 DFAT 投与群が有意に高値を示したが、5 週以降は有意差を認めなかった。投与 8 週における血管新生の組織学的検討では、新鮮 DFAT 投与群・凍結解凍 DFAT 投与群のいずれも対照群と比較して有意に新生血管の増生が認められた。さらに移植 8 週までの期間で、DFAT の腫瘍発生や異常分化などの有害事象は確認されなかった。投与後 5 週以降はウサギ下肢虚血モデルに対して、新鮮 DFAT 投与と同等の凍結解凍 DFAT の有用性が確認された。

今後、再生医療分野の発展が大きく期待されている中で、独創的で他の細胞供給源と比較して様々な利点を有する DFAT の治療細胞としての高いポテンシャルを検証した、臨床応用への橋渡しとなる非常に有意義かつ重要な研究であると評価する。

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 30 年 2 月 28 日