

論文審査の結果の要旨

氏名：鈴木 沙 季

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脱分化脂肪細胞移植の効果
（自家細胞と他家細胞の比較）

審査委員：（主 査） 教授 奥 村 恭 男

（副 査） 教授 羽 尾 裕 之 教授 天 野 康 雄

教授 日 臺 智 明

生活習慣病の増加と高齢化に伴い末梢動脈疾患(peripheral artery disease : PAD)の患者数は著しく増加している。近年、難治性 PAD に対する遺伝子治療と細胞治療による血管再生治療が注目を浴びている。本研究は、日大オリジナルの再生治療である脱分化脂肪細胞(dedifferentiated fat cell: DFAT)を用い PAD を再現したウサギ下肢虚血モデルに対して、自家と他家 DFAT を虚血筋肉内に移植し、その生着性や血管への分化能、血流改善効果を比較検討している。

まず、GFP でラベリングした自家(n=3)および他家(n=3)の DFAT をウサギ下肢虚血モデルの腓腹筋内に投与し、局在・形質解析を行っている。蛍光免疫染色において GFP 陽性領域は、虚血が強く筋線維の萎縮が強い部位に集積する傾向が認められ、両群ともに移植後 6 週目まで GFP 陽性細胞の生着が確認された。さらに GFP、血管内皮マーカーIB4 の二重陽性を示す細胞には、管腔を形成するものとししないものの 2 種類が両群ともに確認された。この結果から、少なくとも 6 週間にわたり DFAT の生着が見られ、その一部は血管内皮細胞の形質を獲得していることが示された。

次にウサギ下肢虚血モデルに、自家(n=6)および他家(n=6)の DFAT 移植による両群の血管新生効果を検討した。移植 4 週後の TcPO2 の健側との比較では、自家群 $79.4 \pm 26.2\%$ 、他家群 $76.8 \pm 22.2\%$ と有意差はないものの自家群がやや高い傾向にあった。血管造影検査による側副血行路発達の評価では、一次分枝数は自家群 16.0 ± 2.0 本、他家群 14.5 ± 1.1 本と有意差はなかったが、二次分枝数は 17 ± 1.2 本、 14 ± 0.9 本と自家群が有意に多かった。腓腹筋内の血管密度の検討では、IB4 陽性血管数は 212.0 ± 58.6 個、 197.5 ± 98.5 個であり、両群間に有意差がなかったが、IB4 と血管平滑筋マーカーである抗平滑筋 α アクチン(ASMA)二重陽性を示す血管数は自家群 33.0 ± 7.5 個、他家群 22.0 ± 3.0 個と、自家群で有意に多かった。しかしながら、リンパ球浸潤などの免疫拒絶反応を示す所見は両群ともに認められなかった。以上の結果から、DFAT 自家移植、他家移植ともに免疫拒絶反応なく血管新生は認められたが、自家移植は他家移植に比較し、より高い血管新生効果を示すことが明らかになった。

以上から、本研究は難治性 PAD 患者に対する血管再生医療領域において、自家および他家移植 DFAT の臨床応用への礎を成す極めて学術的意義が高い論文と考えられ、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

令和 2 年 2 月 19 日