

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	石田 治
論文審査担当者	主査	外科学	志水 秀行	
	内科学	福田 恵一	整形外科	中村 雅也
	生理学	岡野 栄之		
学力確認担当者	河上 裕		審査委員長	福田 恵一
			試問日	平成27年 7月 8日
(論文審査の要旨)				
論文題名 : Adipose-derived stem cell sheet transplantation therapy in a porcine model of chronic heart failure (ブタ慢性心不全モデルにおける脂肪組織由来間葉系幹細胞シート移植治療)				
<p>本研究では大動物モデルを用い、慢性心不全に対する脂肪組織由来間葉系幹細胞 (Adipose tissue-derived stem cell: ASC) シート移植治療の有効性を検討した。ブタ虚血性慢性心不全モデルにASCシートを移植し評価を行った。左室造影では治療群で有意な収縮機能改善が認められ、冠動脈造影では虚血心筋領域への側副血行路が多く認められる傾向が観察された。虚血心筋領域の毛細血管密度は、治療群は有意に高く、ASCシートが血管新生を伴う厚みを持つ組織として生着することが示された。以上より、ASCシート移植治療は側副血行路の増生を伴い心機能の改善効果をもたらし、そのメカニズムは生着したASCシートが継続的に大量の血管新生因子を分泌したパラクライン効果によるものと推察された。</p> <p>審査では、まず使用したASCにつき表面抗原や分化誘導の評価が不十分ではないかとの指摘がされた。実験施行時に種々の制約が存在したことや、ASCの定義自体に変遷があり必ずしも不十分とはいえないと回答された。次に、ASCシート移植後組織の組織像につき、マッソントリクローム染色で濃青に染まり細胞成分が少ないのではないかとの質問がなされた。移植後の組織からASC様の細胞が培養された結果から一定数のASCは残存したと推察される一方、経時的な摘出心の評価が必要であったと考えられると回答された。さらに、移植後シート組織内の血管内皮細胞はASCが直接分化したと結論づけた点に関して根拠が不十分なのではないかという質問がなされた。ラットの実験で証明された内容を背景とした推察であると回答された。また、治療効果をもたらすメカニズムを検討する上でも、移植後シート組織の細胞構成をより詳細に評価する必要があるのではないかという質問がなされた。側副血行路の増生に関して、虚脱冠動脈に血行力学的に引き込まれるかたちで形成された可能性が指摘されたが、治療群に新規発生が多い傾向からASCシート移植の効果と考えると回答された。さらに心筋梗塞部位での組織像について質問がなされた。治療群で毛細血管数の増加が認められるものの、心機能改善に寄与する変化は認めず、ASCシート移植のパラクライン効果による機能改善は虚血心筋のみに限定されたと回答された。最後に、心不全に対する細胞移植治療の細胞源としての骨格筋芽細胞やiPS細胞由来心筋細胞とASCの比較につき問われたが、移植した細胞の直接効果が確認されていない現状においては、本研究でも優れたパラクライン能を示したASCに有意性があろうと回答された。</p> <p>以上より、本研究は組織学的検討やメカニズムの解明に不十分な点はあるものの、全体として将来、同法が臨床応用され得る可能性を示した点で、有意義な研究であると評価された。</p>				