

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	宇田川 大輔
論文審査担当者 主 査 外科学 北 川 雄 光 医化学 佐 藤 俊 朗 内科学 金 井 隆 典 整形外科学 中 村 雅 也 学力確認担当者： 審査委員長：佐藤 俊朗 試問日：2025年 2月 6日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：A Novel Approach to Orthotopic Hepatocyte Transplantation Engineered With Liver Hydrogel for Fibrotic Livers, Enhancing Cell-Cell Interaction and Angiogenesis (細胞間相互作用および血管新生を促進させる肝臓ゲルを用いた肝細胞移植の新規アプローチ)				
本研究では細胞の生着に未だ課題のある肝細胞移植において、脱細胞化肝臓ゲルを用いることでその生着性を向上させる可能性について検討した。その結果、脱細胞化肝臓ゲルに成熟ヒト肝細胞を封入して移植することで、血管新生と細胞間相互作用が促進されていることが確認され、細胞の生着性の向上に寄与する可能性が示唆された。 審査では、最適なゲルの硬さについて、細胞の凝集があることが条件として良い理由を問われた。肝細胞はsingle cellでは機能発現に乏しく、凝集し細胞間相互作用によってさらに肝機能を発現することが知られているため、細胞凝集があることが望ましいと回答された。肝線維化モデルラットに肝移植した意義について問われた。肝細胞移植は従来、経門脈的注入によって行われてきたが、肝臓の線維化が進んでいる場合は門脈圧亢進によってそもそも注入した幹細胞が肝実質に到達しない問題があった。本研究でのアプローチは非脈管的な方法で細胞移植が行われるため、従来法では適応できなかった線維化肝に対する移植が可能かどうかを検討するために行い、実際移植した肝細胞の生着と機能発現を確認できたと回答された。モデルとして免疫不全ラットを用いるべきではないかと問われた。本研究では実臨床を見据えて、正常ラットに肝移植でも用いられる免疫抑制剤を用いて免疫抑制をおこなったと回答された。しかし、免疫抑制剤による線維肝への効果や、移植後のラットの体重減少などが免疫抑制剤の使用によるものか判別困難であるという指摘もあり、免疫不全ラットの使用は今後検討すべきであると回答された。使用する細胞についてラット由来の幹細胞が良いのではないかと問われた。本研究では、実臨床を見据えて、移植にブタ由来の脱細胞化肝臓ゲルおよび成熟ヒト肝細胞を用いた。これらを用いて生着を確認することができたが、指摘の通り、ラット細胞を用いた方が免疫抑制の点からも細胞の生着性について評価できた可能性があり、今後検討すべきであると回答された。In vivo の免疫染色において各タンパクはヒト特異的なものを使用したか問われた。移植した成熟ヒト肝細胞由来かラット細胞由来かを判別するために、Albumin およびMitochondriaに関してはヒト特異抗体を用いたと回答された。 以上、本研究は検討すべき多くの課題を残しているものの、従来法の低い肝細胞の生着率に代わる新規の移植法として、その結果を示した点で意義深く、脱細胞化肝臓ゲルの細胞移植の足場材としての役割を明らかにした点も含めて有意義な研究であると評価された。				