

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 鬼頭 哲太郎

論 文 題 目

iPS cell sheets created by a novel magnetite tissue engineering method for reparative angiogenesis

(Mag-TE法を応用したiPS細胞シート移植による修復的血管新生)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

古 森 公 浩

名古屋大学教授



委 員

上 田 寛

名古屋大学教授



委 員

大 石 功 二 郎

名古屋大学教授



指 導 教 授

室 原 豊 明



論文審査の結果の要旨

細胞移植による治療的血管新生療法は難治性重症末梢動脈疾患における新たな治療法としてその効果や安全性が報告されているが、重症例（高齢、難治性糖尿病）では効果が限定的であり、また、一般的な細胞移植に用いられる細胞浮遊液の直接注入療法はいくつかの欠点が指摘されている。山中らの樹立した iPS 細胞を用い、iPS 細胞由来血管前駆細胞である Flk-1 陽性細胞移植により血管新生が増強されることが明らかとなっている。本田らにより開発された磁性ナノ粒子（MCLs: Magnetically labeled with nanoparticle-containing liposomes）を用いた Mag-TE 法による組織三次元構築法を用いて、間葉系幹細胞（MSC）シート作成および細胞シート移植療法により直接細胞移植療法に比べ血管新生能が増強されることが明らかとなっている。

本研究では、Mag-TE 法を用いて重層構造を有する iPS 細胞シート(iPS 細胞由来 Flk-1 陽性細胞シート)を作成することが可能か検討し、また、マウス下肢虚血モデルにおける iPS 細胞シート移植による修復的血管新生効果について検討した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. MCLs を取り込ませた Flk-1 陽性細胞は血管系細胞への分化・増殖能を有しそれらは MCLs を取り込ませていない細胞と同等であった。
2. Mag-TE 法という新たな組織工学的手法を用い、移植可能な厚み及び強度を有する iPS 細胞シート作成に成功した。細胞シートは約 15-20 層の細胞層からなり厚みは約 300 μm ほどであった。
3. マウス下肢虚血モデルへの移植療法において、虚血組織への移植が可能であり、コントロール群および直接細胞注入群に比し新生血管の増殖を増強させることが明らかとなった。また虚血組織内の TUNEL 陽性細胞は有意に低下しており、アポトーシスを抑制していることが明らかとなった。
4. iPS 細胞シート移植にて虚血組織における VEGF および bFGF の発現が有意に上昇することが明らかとなり、虚血筋内の血管増殖因子の遺伝子発現の上昇が毛細血管密度の上昇および血流改善効果を引き起こしていることが明らかとなった。シート移植により安定的かつ持続的に血管増殖因子の分泌を促している可能性を示唆した。

本研究は、細胞シート移植療法は移植細胞の直接注入療法に比しより高い血管新生効果を有し、虚血性疾患（難治性重症末梢動脈疾患等）への再生療法において、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。