

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 符 显明

論 文 題 目

Intravenous administration of mesenchymal stem cells


prevents angiotensin II-induced aortic aneurysm


formation in apolipoprotein E-deficient mouse

(間葉系幹細胞の静注療法はアポEノックアウト+アンジオテンシンII
負荷大動脈瘤モデルマウスの大動脈瘤形成を予防する)

論文審査担当者

主 査 員 名古屋大学教授
古 森 公 浩 

委 員 名古屋大学教授
神 谷 香 一 郎 

委 員 名古屋大学教授
葛 谷 雅 文 

指 導 教 授 名古屋大学教授
碓 氷 章 考 

論文審査の結果の要旨

大動脈瘤は、破裂により死に至る臨床上重要な疾患である。現在、外科的治療以外有効な治療法はないため、高齢者や手術困難なハイリスク患者に対する新規治療法の開発は急務である。大動脈瘤は、タンパク分解酵素であるmatrix metalloproteinase (MMP)の増加を伴った、壁内エラスチンの破壊を主体とする。かかる病態は、炎症メディエーターやマクロファージの集積と密接な関連があり、大動脈壁の慢性炎症を特徴としている。一方で、骨髄由来間葉系幹細胞(BM-MSC)が持つ免疫抑制能、抗炎症作用、組織修復能を利用し、大動脈瘤モデルに対してBM-MSCシート移植療法を行い、瘤の進展抑制効果を証明した。しかし、このシート移植療法は侵襲が大きく、新たな低侵襲細胞デリバリー方法の開発が望まれる。さらなる研究として現在、細胞デリバリー方法の低侵襲化を図るということで、BM-MSCの静脈投与による細胞治療を試みた。

実験方法は、24-28週齢、雄のapoE K0マウスに4週間アンジオテンシンを持注するポンプを背部皮下に移植し、 1×10^6 個/0.2mlのBM-MSC (n=12, MSC群)あるいは0.2ml生理食塩水(n=10, 生食群)を尾静脈に毎週一回投与した。4週間後に大動脈径計測、組織学的評価、エラスチン量測定、MMPザイモグラフィ、炎症性タンパクのELISAを行った。

実験結果では、横隔膜下大動脈における瘤発生率は、生食群で100%だったのに対し、MSC群で50%と有意に減少が見られた。大動脈径計測では、生食群とMSC群で著しい大動脈径の縮小が認められた。エラスチンの分解抑制や炎症性サイトカインやマクロファージの集積の発見抑制作用も確認した。

細胞追跡は、静脈投与後4週間においても、BM-MSCは、大動脈瘤の部位で発現することも確認した。

本研究は、BM-MSCの静注によって大動脈瘤の形成を予防できることをマウス大動脈瘤モデルにおいて検証した。この間葉系幹細胞の静注療法は大動脈瘤の新たな治療選択肢になると考えられる。

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。