

Title	Novel regenerative therapy using cell-sheet covered with omentum flap delivers a huge number of cells in a porcine myocardial infarction model
Author(s)	首藤, 恭広
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34272
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

〔論文題名〕

Novel regenerative therapy using cell-sheet covered with omentum flap delivers a huge number of cells in a porcine myocardial infarction model

(重症心不全における細胞シートと大網を用いた新しい大量細胞移植法の検討)

専攻名：医学系研究科 外科系臨床医学

氏名：首藤 恭広

〔目 的〕

再生医療の先駆的な研究が盛んに行われ、これまでの難治性疾患に対する新しい治療法が開発されている。当教室では、ヒト拡張型心筋症に対する筋芽細胞シート移植の臨床研究が行われているが、重症心不全に対する細胞シート移植の効果を増幅するには、多くの細胞を供給することが重要であると考えている。しかし現行の細胞シート移植による細胞供給では、5層以上の細胞シートは虚血に陥り脱落すると考えられ、血液供給の問題の解決が先決と思われる。本研究では、血流が豊富な組織体である大網を用いて大量の細胞移植が可能になるものと考えた。大量の筋芽細胞(SMB)シートに大網を併用した巨大な細胞シート構造体を作成し、ブタ梗塞モデルの不全心へ移植することで、血管新生効果および心機能改善効果が増幅されるか否か、検討した。

〔方法ならびに成績〕

ミニブタ(20-25kg)の左前下行枝にアメロイドリングを装着し梗塞モデルを作成した。梗塞作成4週間後に、S0群:SMBシート(30枚)+大網移植、S群:SMBシート単独移植、O群:大網単独移植、Control群の4群に群別(各群 n=6)した。心エコー(移植後 4, 8週後)、心臓カテーテル検査(移植後 8週後)、病理組織検査(移植後 8週後)、RT-PCRによるmRNA発現(移植後 8週後)を施行した。心エコー上、S0群において他群に比して左室収縮末期径は有意に減少し、左室駆出率は有意に改善した。心臓カテーテル検査上、S0群において、S群に比してESPVR、EDPVRが有意に高値であった。病理組織学的検討にて、S0群において、他群に比して梗塞領域(Masson trichrome 染色)が有意に低値であり、梗塞境界領域の血管密度(von Willebrand factor 染色)が有意に高値であった。S0群において、移植したSMBシートおよび大網に、Alpha-smooth muscle actin (+), Vimentin (+), Fast-type myosin heavy chain (-), Desmin (-)細胞が認められ、Myofibroblast の存在が示唆された。移植した心筋のmRNA発現は、VEGFおよびSTAT3が、S0群において他群に比して、有意に高値であった。

〔総 括〕

ブタ梗塞モデルの不全心に対して、大量のSMBシートと大網を併用移植することにより、発達した血管網を有する巨大な組織体が梗塞心に生着し、高い心機能改善効果が得られ重症心不全への応用の可能性が示唆された。

[A UUUUUUUU A UU ,]

(申請者氏名) 首藤 恭広		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	澤 芳 樹
	副 査 大阪大学教授	中谷 敏
	副 査 大阪大学教授	奥村 明 ¹ 道

論文審査の結果の要旨

本論文は、筋芽細胞シート移植法および血流が豊富な組織体である大網を用いて、大量の細胞移植が可能になるものと考え、大量の筋芽細胞シートに大網を併用した巨大な細胞シート構造体を作成し、ブタ梗塞モデルの不全心へ移植することで、血管新生効果および心機能改善効果が増幅されるか否かを検討したものである。申請者は、大量の筋芽細胞シートと大網の併用移植により、発達した血管網を有する巨大な組織体が梗塞心に生着し、高い心機能改善効果が得られたことから、重症心不全への治療応用の可能性を示唆した。

本論文のimpactはまず、既に臨床研究で使用し、安全性が証明されつつある筋芽細胞シートの移植環境を改善するため、血流豊富な大網を用いていることである。血流改善の手段として、将来の臨床応用等を見据えた場合非常に有利なstrategyであると考えられる。第2に、筋芽細胞シートと大網の併用治療の効果をブタの心筋梗塞モデルを用いて示しており、前臨床研究の最終段階にさしかかったpromisingな研究であると期待される。

上記をもって、学位に値するものと認める。

上記をもって、学位に値するものと認める。