



Title	New cell delivery system CellSaic with adipose-derived stromal cells promotes functional angiogenesis in critical limb ischemia model mice
Author(s)	Tanioka, Hideki
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/89545
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	谷岡 秀樹
論文題名 Title	New cell delivery system CellSaic with adipose-derived stromal cells promotes functional angiogenesis in critical limb ischemia model mice (新しい細胞デリバリーシステムADSC含有CellSaicによる重症下肢虚血モデルマウスの血管新生の促進)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 現在の重症下肢虚血患者への治療は集学的治療にも関わらず、救肢率の改善に至っていない。重症下肢虚血患者への細胞治療も投与した細胞の生着率が悪いことが大きな原因の一つとしてあり、一定の効果は認めるものの救肢率の改善には至っていない。ヒト I 型コラーゲン様組み換えペプチドであるcellnestは投与する細胞との複合体CellSaicを形成することで細胞の生着率を上げることが先行実験で知られていた。脂肪由来間質系細胞 (ADSC=Adipose Derived Stromal Cell) 含有CellSaicは移植細胞の生着率を改善することにより、ADSC単独移植と比較し、マウス重症下肢虚血モデルにおいてより有効な血流改善効果をもつと仮説した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 方法 第8週齢のC57BL/6NマウスからADSCを抽出した。第8週齢のC57BL/6Nマウスの大腿動脈を結紮除去し、1週間経過させ、重症下肢虚血モデルとした。重症下肢虚血モデルに対する治療の有効性をCellSaic群=11 ADSC群=10 NS群=9 cellnest群=9に分けて比較検討した。大腿動脈結紮時をday-7とし、結紮後1週間経過し、CellSaicあるいはADSC等を打つ日をday0として、それぞれレーザードップラー血流計で血流評価を施行した。また、投与後は1週間おきにレーザードップラー血流計にて評価施行し、day 28に最終の血流評価施行後に大腿の筋組織を摘出し、組織評価(免疫染色 蛍光染色 RT-PCR)を行った。	
結果 レーザードップラー血流計の評価において、day 28においてADSC群(54.5±7.2%)と比べてCellSaic群(78.0±24.9%)が有意に血流改善している様子が見られた(p<0.05)。CD31による免疫染色においてCD31陽性細胞数に関してCellSaic群(53.0±8.9 cells/mm ³)はADSC群(43.0±6.8 cells/mm ³)と比べてさらに有意な増加を認めた(p<0.05)。CD31およびαSMAの蛍光染色においてαSMAおよびCD31のdouble positive cellの数に関してCellSaic群(53±11.5%)ではADSC群(34.7±4.6%)と比べてさらに有意な増加を認めた(p<0.05)。採取した組織のRT-PCRによるCellSaic群とADSC群の比較においてHGFについては有意な増加を認めたが(p<0.05)、VEGFについては増加傾向ではあるものの有意さは認めなかった。	
〔総 括(Conclusion)〕 ADSC含有CellSaicは移植細胞の生着率を改善することにより、ADSC単独投与と比較し、マウス重症下肢虚血モデルにおいて有意な血流改善を認めた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 谷岡 秀樹			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	宮川 繁
	副 査	大阪大学教授	坂田 泰史
	副 査	大阪大学教授	島津 研三

論文審査の結果の要旨

重症下肢虚血患者への細胞治療は細胞の生着率が悪く、救肢率の改善に至っていない。ヒトⅠ型コラーゲン様組み換えペプチドcellnestは投与する細胞の足場となり、複合体CellSaicを形成し、細胞の生着率を上げることが知られていた。脂肪由来間質系細胞(ADSC)含有CellSaicは移植細胞の生着率を改善することにより、ADSC単独移植と比較し、マウス重症下肢虚血モデルにおいてより有効な血流改善効果をもつと仮説した。

マウスの鼠径脂肪からADSCを抽出し、マウスの大腿動脈を結紮除去して1週間経過させた重症下肢虚血モデルに対する治療の有効性をCellSaic群、ADSC群、NS群、cellnest群に分けて比較検討し、実際にADSC群と比較してCellSaic群において有意に血流改善し、成熟血管数は増加した。また、投与した細胞の生着率もADSC群と比較し、CellSaic群において有意に改善認めた。

上記論文は学位論文に値すると考える。