

氏名	たばやすひこ 田畑泰彦
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	論医博第1775号
学位授与の日付	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	De Novo Formation of Adipose Tissue by Controlled Release of Basic Fibroblast Growth Factor に関する研究 (塩基性線維芽細胞増殖因子の徐放による脂肪組織の de novo 再生)
論文調査委員	(主査) 教授 瀬原 淳子 教授 中村 孝志 教授 清水 慶彦

論 文 内 容 の 要 旨

脂肪組織のグラフトは、乳房あるいは顔面などの失われた軟組織の補填のために古くから行われている。しかしながら、時間とともに、グラフト脂肪組織は壊死、吸収され、あるいは線維性組織に置き換っていくなどの問題がある。そこで、脂肪組織が de novo で再生できれば、この問題に対する1つの解決策となるであろう。近年、生体組織の欠損部における自然治癒力を誘導することによって組織を再生させようという試みが行われている。本論文は、この再生医学の基本概念に従って脂肪組織の再生を行った研究成果をまとめたものである。

脂肪組織の再生医学には2つのアプローチが考えられる。その1つは、成熟脂肪細胞の前駆細胞を積極的に移植する方法である。もう1つの方法は、生体内に存在している前駆細胞から脂肪組織を分化誘導させることである。もし、それらの細胞の増殖分化に適した場を与えることができれば、外部から脂肪前駆細胞を移植することなく、de novo で、脂肪組織を再生させることができる。本研究では後者のアプローチを用いている。

この再生誘導の場を作るためには、細胞の増殖分化のための足場と細胞増殖因子との組み合わせが有効である。脂肪細胞の周囲には基底膜が存在している。そこで、この基底膜成分が必要であると考え、基底膜抽出物である Matrigel を足場に用いた。一方、細胞増殖因子には、血管新生作用をもつ塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を用いた。生体内で不安定である bFGF の生物活性を高める工夫として、本研究では、細胞増殖因子の徐放化を行った。すでに生体内で分解吸収するゼラチン担体に因子を含浸させることによって、生物活性をもつ細胞増殖因子の徐放化とそれによる血管あるいは骨の再生に成功している。

bFGF の徐放化担体であるゼラチン粒子を作製した。この粒子は2週間で生体内で分解吸収され、その期間、bFGF が徐放される。この bFGF 含浸ゼラチン粒子を Matrigel と混合し、マウスの背部皮下へ埋入した。埋入6週間後、Matrigel 埋入部位には脂肪組織が確認された。組織学的な評価に加えて、埋入 Matrigel に対する再生脂肪組織の面積比を算出したところ、bFGF の投与量が0.01, 0.1あるいは1 μ g/部位の場合に、血管新生をともなった脂肪の再生が認められたが、それより高いあるいは低い投与量ではその再生作用は弱まった。再生脂肪組織には成熟脂肪の分化マーカーであるグリセロホスフェートデハイドロゲナーゼの発現も検出された。一方、Matrigel と bFGF 水溶液との混合の場合にも、Matrigel 埋入部位に弱いながら、脂肪組織の再生が認められた。bFGF 含有ゼラチン粒子、bFGF 水溶液、空のゼラチン粒子、あるいは Matrigel のみ、および Matrigel と空のゼラチン粒子との混合埋入群では、脂肪再生は全く認められなかった。

以上のように、Matrigel と bFGF の徐放システムとの組み合わせが、生体内に脂肪前駆細胞が増殖分化する適切な場を与え、de novo で脂肪組織を誘導できた。この原因として、bFGF の徐放化により血管新生が促進され、Matrigel 中で脂肪前駆細胞が効率よく増殖分化できた。あるいは bFGF に脂肪の再生を促進させる直接作用があることなどが考えられる。今回の研究成果は、脂肪組織の再生の報告例であり、脂肪の再生医学に対する指針を与えるものである。

論文審査の結果の要旨

生体内に細胞の増殖分化，再生誘導に適した場を与え，生体組織を再生させる試みがある。本研究の目的は，この再生医学の基本概念に従って脂肪組織の再生が行えるかどうかを検討することである。

再生誘導の場を作るためには，細胞の増殖分化のための足場と細胞増殖因子との組み合わせが有効である。脂肪細胞の周囲には基底膜が存在しているため，この基底膜成分を含む Matrigel を足場に用いた。一方，細胞増殖因子には，血管新生作用をもつ塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）を用いた。生体内で不安定である bFGF の生物活性を高める工夫として，生体吸収性のゼラチン粒子による bFGF の徐放化を行った。この粒子は2週間で生体内で分解吸収され，その期間，bFGF が徐放される。この bFGF 含浸ゼラチン粒子を Matrigel と混合し，マウスの背部皮下へ埋入した。6週間後，Matrigel 埋入部位に脂肪組織の再生を組織学的および生化学的に確認した。この再生誘導には bFGF の投与量依存性があった。bFGF 含有粒子，bFGF 水溶液，空の粒子，あるいは Matrigel のみ，および Matrigel と空の粒子との混合などのコントロール群では，脂肪再生は全く認められなかった。

以上の研究は，Matrigel と bFGF の徐放システムとの組み合わせによって，de novo で脂肪組織を再生した報告例であり，脂肪組織の再生のための場の解明とその構築に貢献し，再生医学に寄与するところが多い。

したがって，本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお，本学位授与申請者は，平成14年2月5日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け，合格と認められたものである。