

氏 名	お 川 晃 平
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2730 号
学位授与の日付	平 成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	The Efficacy of Prevascularization by Basic FGF for Hepatocyte Transplantation Using Polymer Devices in Rats (ラットを用いたポリマーデバイスへの肝細胞移植における basic FGF による Prevascularization の効果)
論文調査委員	(主 査) 教 授 千 葉 勉 教 授 米 田 正 始 教 授 田 中 絃 一

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】肝細胞移植は肝移植に代わって末期肝不全や代謝性肝疾患などの患者を治療する方法として研究されてきた。肝細胞移植の方法としては脾内注入、経門脈的注入など様々な方法があるが、本研究では比較的多くの肝細胞が移植可能な腹腔内へのポリマーを担体とした移植方法を用いた。この方法の従来からの問題点はポリマーへの血管新生が起こる以前に移植肝細胞が死滅してしまうことであった。そこで本研究では血管新生因子である bFGF に注目した。bFGF による血管新生に関しては、田畑らが、bFGF を含有しこれを徐放性に放出するゼラチンハイドロゲルをマウスの皮下に注入したところ、強力な血管新生が得られたと報告している。本研究では、この bFGF を含有したゼラチンハイドロゲルをポリマー内に前もって入れておき、その血管新生効果と肝細胞の生着に及ぼす効果について検討した。

【方法】ドナー及びレシピエントに同系のルイスラットを使用した。bFGF を含浸させたゼラチンハイドロゲルを注入したポリビニルアルコール (PVA) のスポンジ (直径12mm, 厚さ3mm) を、門脈下大静脈シャント術を施したラットの腸間膜に植え、bFGF 群とした。bFGF の代わりに蒸留水を含浸させたゼラチンハイドロゲルを用いた群を対照群とした。1 週間の後、再開腹し、ドナーのラットよりコラゲナーゼ灌流法を用いて採取した肝細胞をポリマースポンジ内に注入した。その際に内因性の肝細胞増殖因子を期待して70%肝切除を併せて行った。肝細胞移植後2週間、1カ月、2カ月目にラットを犠牲せしめ、標本を採取した。HE染色を行い、生着肝細胞で占められている割合、また von Willebrand factor 染色を行い、ポリマー内の血管新生の程度について、bFGF 群と対照群とを比較検討した。

【結果】HE染色において、対照群では少数の肝細胞がポリマーの辺縁に生着しているのみであったが、bFGF 群では多くの肝細胞が集塊を形成し、均一に分布していた。その肝細胞のポリマースポンジに占める割合は、bFGF 群において2週間、1カ月、2カ月でそれぞれ $7.21 \pm 2.64\%$ 、 $6.98 \pm 2.59\%$ 、 $5.58 \pm 3.77\%$ であり、対照群の $0.40 \pm 0.39\%$ 、 $0.40 \pm 0.40\%$ 、 $0.87 \pm 1.51\%$ に比して有意に高かった。さらにポリマー内への新生血管の数に関しても、肝細胞移植時、2週間、及び1カ月時においてbFGF 群では対照群に比し有意に多かった。

【結語】bFGF は強力にポリマースポンジ内への血管新生を誘導し、その結果多くの肝細胞のポリマースポンジ内への生着が可能となった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、血管増殖因子である bFGF が、ポリマーを用いたラット肝細胞移植においてポリマー内への強力な血管新生効果を持ち、その結果多くの肝細胞を生着させることが可能となったことを証明したものである。

本申請者は bFGF を徐放性に放出させるマイクロスフェアがマウスの背部に強力な血管新生を誘導したという田畑らの報告に着目した。bFGF を含浸させたマイクロスフェアをポリマー内に注入し、門脈下大静脈シャントを作成したラットにそのポリマーを植え、1 週間の prevascularization の後、70%肝切除と同時に肝細胞移植を行った。bFGF の代わりに蒸留水

を用いた群を対照群として、bFGFのポリマーへの血管新生に及ぼす影響、及び血管新生が移植肝細胞の生着に及ぼす影響について比較検討した。肝細胞移植時、2週目、1カ月目のポリマー内への新生血管の数を評価したところ、bFGF群においてポリマー内へより強力な血管新生が起こっていることを証明した。さらに組織標本の生着肝細胞のポリマーに占める割合を評価したところ、より多くの肝細胞がポリマーに生着したことを示した。

以上の研究は、ポリマーへの肝細胞移植において移植早期に血管新生が乏しくその結果生着肝細胞が少ないという従来の問題を解決し、ポリマーを用いた肝細胞移植が肝移植に代わるひとつの選択肢となる可能性を示し、今後の再生医学の発展に寄与するものと思われる。

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16年2月12日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格したものである。