

氏名(生年月日)	カワ ムラ コウイチロウ 川 村 孝一郎
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2366号
学位授与の日付	平成18年3月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	<b>Adenoviral-mediated transfer of TGF-<math>\beta</math>1 but not IGF-1 induces chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in pellets cultures</b> (アデノウイルスによる遺伝子導入で、IGF-1でなくTGF- $\beta$ 1がヒト未分化間葉系幹細胞のペレット培養により軟骨再生分化を誘導する)
主論文公表誌	Experimental Hematology 第33巻 865-872頁 2005年
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 達雄 (副査) 教授 高桑 雄一, 高崎 健

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

今回の研究の目的は、成長因子の遺伝子導入によりヒト未分化間葉系幹細胞における軟骨再生能を誘導させることである。成長因子はTGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor) と IGF-1 (insulin-like growth factor) を評価した。

#### 〔対象および方法〕

ヒト骨髄間葉系幹細胞 (hMSCs) に対して、TGF- $\beta$ 1、IGF-1 遺伝子のアデノウイルス (AdTGF- $\beta$ 1, AdIGF-1) をそれぞれ単独投与した群と、同時投与した群を設け、50・100・150MOI (multiplicities of infection) の濃度で感染後、ペレット培養を2週間施行した。培養液交換時の培養液内の成長因子濃度をELISA法で測定した。ペレット内の軟骨基質に対して組織学的分析、遺伝子学的発現、免疫蛍光組織染色を施行した。また比較対照で非感染hMSCsにTGF- $\beta$ 1製剤10ng/mlを添加し培養したペレットを用いた。

#### 〔結果〕

培養液内全TGF- $\beta$ 1濃度はAdTGF- $\beta$ 1単独群150MOIで約156ng/mlと最も高値だった。一方、活性化TGF- $\beta$ 1濃度は約12ng/mlで、14日目には全く認めなかった。組織学的にはAdTGF- $\beta$ 1単独群50MOIで最も強い軟骨様基質を認めた。遺伝子学的には、AdTGF- $\beta$ 1単独群でアグリカンとII型コラーゲンの遺伝子発現を認めた。免疫蛍光染色で、II型コラーゲンはAdTGF- $\beta$ 1単独群でのみ認めた。一方X型コラーゲンはTGF- $\beta$ 1製剤(非感染)のペレットでは強い染色を認めたが、AdTGF- $\beta$ 1単独群ではほとんど認めなかった。

#### 〔考察〕

AdTGF- $\beta$ 1単独群の培養液内活性化TGF- $\beta$ 1濃度は低値だったが、組織学的には50MOIで軟骨基質産生が最も良好だった。また遺伝子学的・免疫学的にもII型コラーゲンを認めたことから、TGF- $\beta$ 1遺伝子の単独導入でhMSCsに軟骨産生能を分化誘導できると考えた。またTGF- $\beta$ 1製剤のペレットと比べX型コラーゲンの染色がないことから、TGF- $\beta$ 1遺伝子導入ではhMSCsの骨化への最終分化を阻止すると考えた。

#### 〔結論〕

TGF- $\beta$ 1遺伝子導入はhMSCsの軟骨産生能分化を誘導できた。そしてTGF- $\beta$ 1遺伝子導入は、骨化への最終分化を阻止した点で、TGF- $\beta$ 1製剤投与よりも効果的である。

## 論文審査の要旨

### 〔目的〕

TGF- $\beta$ 1 と IGF-1 遺伝子導入によるヒト未分化間葉系幹細胞 (hMSCs) の軟骨再生能分化誘導を評価した。

### 〔方法〕

hMSCs にアデノウイルス (AdTGF- $\beta$ 1, AdIGF-1) を 50, 100, 150MOI (multiplicities of infection) で単独ならびに混合投与を行い, ペレット培養後, 成長因子濃度を測定し, 軟骨様基質を組織学的, 遺伝子学的, 免疫組織学的に評価した。

### 〔結果〕

単独群 50MOI は, 培養液内 TGF- $\beta$ 1 濃度は強く, 強い軟骨様基質とアグリカン, II 型コラーゲン遺伝子発現を認めた。IGF-1 群と混合群では認めなかった。また免疫組織染色で単独群は II 型コラーゲンを認めたが, X 型コラーゲンは認めなかった。

### 〔考察〕

AdTGF- $\beta$ 1, 50MOI 単独群は組織学的・遺伝子学的に hMSCs の軟骨生産能分化誘導が良好で, 骨化への最終分化も阻止したと考えた。

66

氏名(生年月日)	シラ 白	カフ 川	ヒロ 浩	キ 希
本 籍				
学位の種類	博士 (医学)			
学位授与の番号	乙第 2367 号			
学位授与の日付	平成 18 年 3 月 17 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	高感作レシピエントにおける移植前抗 HLA 抗体除去療法の必要性についての研究			
主論文公表誌	腎移植・血管外科 第 17 巻 第 1 号 10-19 頁 2005 年			
論文審査委員	(主査) 教授 東間 紘			
	(副査) 教授 新田 孝作, 高桑 雄一			

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

現在, 血液型不適合臓器移植の術前の血液型抗原に対する抗体の除去は確立された治療法であるが, 高感作レシピエントすなわち抗 HLA 抗体が陽性のレシピエントにおける術前の抗体除去の必要性については議論の余地がある。今回, 我々は panel reactive antibody assay (PRA assay) を抗 HLA 抗体の指標として用い, 術前の PRA が陽性であったレシピエントにおいて, 術前に二重濾過血漿交換法 (double-filtration plasmapheresis: DFPP) を施行して抗 HLA 抗体を除去することの有用性を比較検討した。

### 〔対象および方法〕

対象は当科で 2001 年 1 月～2003 年 12 月の期間に術前 PRA が陽性であった高感作レシピエント 27 例中, 経時的な観察が可能であった 21 例で, これらを 3 群に分類した。Group 1 は術前 DFPP 未施行群 (7 例), Group 2 は術前 DFPP 施行, 術前 PRA 陽性群 (5 例), Group 3 は術前 DFPP 施行, 術前 PRA 陰性群 (9 例) とし, それぞれにおける PRA の経時的変化, 移植腎生検で病理組織学的に評価検討を行った。

### 〔結果〕

PRA 陽性群 (27 例) と陰性群 (113 例) を比較すると, 術後の急性拒絶反応, 特に抗体関与型の拒絶反応の発