

〔結論〕

甲状腺濾胞癌では CD147 が高発現しており、培養細胞では EGF 刺激による CD147 発現機構と浸潤能における CD147 誘導性 MMP 発現の関与が判明した。

論文審査の要旨

本論文は、甲状腺組織と甲状腺濾胞癌細胞株を用い、腫瘍の浸潤機構における膜貫通型糖蛋白 CD147 の関与を分子病理学的に解析したものである。正常甲状腺組織 (N=8)、濾胞腺腫 (N=20)、濾胞癌 (N=9) のパラフィン包埋切片および新鮮凍結材料につき、組織中の CD147、MMPs (1~3, 7, 9) の発現を形態学的ならびに定量的に解析し、また、濾胞癌細胞株 FTC-133 に細胞シグナル阻害と RNA 干渉を施し、CD147 と MMPs に対する影響を観察した。免疫組織化学的には、CD147、MMPs の免疫活性は濾胞癌組織で強く発現していた。甲状腺組織のイムノプロットでは、濾胞癌群で、腺腫群に比較して CD147、MMP-3、MMP-7 および MMP-9 の免疫活性密度が有意に上昇していた。培養細胞に EGF を添加すると CD147 は増加するが、この反応は阻害薬で阻害され、RNA 干渉を施した細胞においては MMPs の発現抑制とマトリゲル上の浸潤能が低下した。

本研究は、甲状腺濾胞癌における CD147 発現と癌細胞の浸潤機構における MMPs 発現の関与を明らかにしたもので、学術上価値ある業績と認める。

44

氏名	ゴ トウ ユウイチ ロウ 後 藤 祐 一 郎
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 506 号
学位授与の日付	平成 23 年 2 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻、博士課程修了者)
学位論文題目	Hepatocyte transplantation through the hepatic vein: a new route of cell transplantation to the liver (経肝静脈的肝細胞移植に関する研究)
主論文公表誌	Cell Transplantation 2010 年
論文審査委員	(主査) 教授 岡野 光夫 (副査) 教授 山本 雅一, 田邊 一成

論文内容の要旨

〔目的〕

分離肝細胞を、門脈系を介して病態肝臓へ移植する肝細胞移植は、肝不全病態に対する新しい治療として臨床試験が欧米で開始されている。その目的は、移植肝細胞が病態の維持機能の一部を担うことにより、病態肝の自然回復を期待するものである。

門脈系から移植した肝細胞の生着は、Zone1 (門脈周囲領域) が有意である。肝臓には、Zone 毎に特徴的な機能があることから、本研究では、Zone3 (中心静脈周囲領域) への肝細胞生着を可能とする細胞移植法の確立を目指した。

〔対象および方法〕

肝細胞は dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) 陽性ラットからコラゲナーゼ灌流法にて分離・精製し、DPPIV 陰性 (同系) ラットの肝臓に移植した。従来法である経門脈的に移植する群 (経門脈群)、および経肝静脈的に移植する群 (経肝静脈群) を作製した。細胞移植後 1, 8 週に肝臓を摘出、DPPIV 染色により移植細胞の生着率と生着部位の評価を行った。また、移植後 3, 7 日目に移植ラットの ALT/AST 値を測定し、細胞移植手技関連の肝障

害発生の有無につき検討した。

また肝細胞移植後2週間のラットにおいて、生着した肝細胞の酵素発現の程度を調べる目的に薬物代謝酵素(CYP2E1)とDPPIVの免疫染色を行い、検討を行った。

〔結果〕

移植後1,8週における移植肝細胞の生着率は、2群間に有意な差異は認めなかった。移植後1週における肝実質内での生着部位の検討を行ったところ、経門脈群では、Zone1 有意の生着分布を示したのに対し、経肝静群においては、Zone3 有意の生着分布を示した。移植後1週における検討も同様の結果であった。細胞移植後3,7日目におけるALT/AST値は両群間での差異を認めなかった。

免疫染色を行ったところ、Zone3に生着した肝細胞は周囲の肝細胞(recipient)と同様に高いCYPの発現を呈していた。

〔考察〕

ラット実験系において経肝静脈的に細胞移植を行う移植実験手技を確立した。移植肝細胞の生着部位の検討から、経肝静脈的移植は、細胞生着率を損なうことなく、Zone3領域への生着と、移植後の長期生着が可能なが明らかとなった。またZone3に生着した肝細胞は、周囲の肝細胞同様に高いCYPの発現を認めた。

〔結論〕

従来の経門脈的細胞移植法では細胞生着が困難であったZone3領域へ細胞を生着させる手法を開発した。

論文審査の要旨

肝移植は、絶対的な臓器不足、周術期の高侵襲など多くの難問を抱えている。これに対し、欧米を中心に新しい肝細胞移植の臨床応用が開始され、再生・細胞医療の発展に期待が寄せられている。申請者は肝小葉の中心静脈周囲領域(Zone 3)に細胞生着を可能とする新しい経肝静脈的肝細胞移植法を開発を成功させた。Zone 3に生着させた肝細胞が、薬物代謝能の面から機能評価を行い、移植2週間後ではZone1に生着した移植細胞と比べ、生着細胞が周囲のレシピエント細胞同様に高い薬物代謝能を発現していることを明らかにした。すなわち、薬物代謝能の解析から、通常のZone 1移植に比べZone 3の細胞移植は高い薬物代謝能の発現を示した。以上より、細胞移植という新しい領域に挑戦する本研究では肝細胞移植の新しい可能性とその再生細胞医療の新しい観点からの基礎的知見を集積し、今後のこの領域の発展の基盤作りに貢献した。

45

氏名	ニュー ムラ イズミ 入 村 泉
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第507号
学位授与の日付	平成23年2月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Risk factors for recurrence of diabetic kidney disease after kidney transplantation (腎移植後の糖尿病性腎症再発に対する危険因子)
主論文公表誌	Diabetologia 投稿予定
論文審査委員	(主査) 教授 岩本 安彦 (副査) 教授 新田 孝作, 小田 秀明

論文内容の要旨

〔目的〕

腎移植後の糖尿病患者において、移植腎に糖尿病性腎症が再発することは知られているが、その危険因子につ