

Basic fibroblast growth factor-treated adipose tissue-derived mesenchymal stem cell infusion to ameliorate liver cirrhosis via paracrine hepatocyte growth factor

唐, 衛平

<https://hdl.handle.net/2324/1654689>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名： トウ エイヘイ
唐 衛平
Tang Wei-Ping

論文名：

Basic fibroblast growth factor-treated adipose tissue-derived mesenchymal stem cell infusion to ameliorate liver cirrhosis via paracrine hepatocyte growth factor

(線維芽細胞増殖因子による脂肪由来幹細胞の多能性の強化と肝硬変治療効果に関する研究)

区分：甲

論文内容の要旨

【背景と目的】 肝硬変治療に間葉系幹細胞の有用性が報告されていますが、その治療機序はまだ十分に解明されていない。また、**Basic FGF** は細胞増殖因子・神経栄養因子として幹細胞の増殖能と多能性を促進することが知られているが、**ADSC** を用いた肝硬変治療における、**basic FGF** の効果がまだ不明である。本研究においては、肝硬変ラットを用いて **basic FGF** 添加培養した **ADSC** 投与による肝硬変治療の有効性の評価または治療機序の解明に着目した。

【方法】 まず **basic FGF** 添加培養により、**ADSC** の増殖能、分化能、**HGF** の産生能、そして表面マーカーの変化について比較した。次に、四塩化炭素によって肝硬変を誘発したラットに同系 **ADSC** を経尾静脈的に投与した。投与後、レシピエントの肝組織の組織学、肝機能、肝組織での **HGF** 発現量、**ADSC** の体内分布と **HGF** 発現の関係を検討した。最後に、**ADSC** による肝硬変治療作用の機序解明のため、分離された肝細胞或は星細胞と **ADSC** と共培養することにより、**ADSC** は肝細胞と星細胞に与える影響を検討した。

【結果】 **bFGF** 添加培養は、**ADSC** の増殖、**HGF** 産生を促進する一方で、**ADSC** の肝細胞への分化誘導と表面マーカーの発現に影響しない。また、**ADSC** に **bFGF** を添加培養することは、肝機能と肝線維化改善効果を増強した。**bFGF** 添加培養した **ADSC** の投与は、肝組織での **HGF** 発現亢進に関与する。肝硬変ラットに投与された **ADSC** は効率的に肝臓に移行した。共培養実験において、**ADSC** は **HGF** を介して肝細胞増殖促進と星細胞アポートシス誘導する作用が示唆された。**JNK-p53** シグナル伝達経路は星細胞のアポートシスに関与するという機序が明らかになった。

【結論】 **ADSC** による肝機能改善と線維化抑制効果は、**ADSC** が産生する **HGF** が重要な役割を果たしており、**bFGF** 添加培養による、**ADSC** の肝硬変治療効果を増強することが示唆された。