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

唐, 衛平

<http://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）

トウ エイヘイ
氏 名： 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。