

| | |
|----------|---------------------------------------|
| 氏名(生年月日) | 横山知美 (昭和57年10月21日) |
| 本籍 | 三重県 |
| 学位の種類 | 博士(歯学) |
| 学位記番号 | 甲第1188号 |
| 学位授与の日付 | 平成31年2月6日 |
| 学位授与の要件 | |
| 学位論文題目 | 四塩化炭素誘発肝硬変ラットへのヒト歯髄由来肝臓様細胞による治療効果について |
| 論文審査委員 | 主査 筒井健夫 副査 菊池憲一郎 里見貴史 |

論文内容の要旨

肝臓移植は肝硬変治療に最も有効である。しかし、ドナー不足や合併症などのため移植例は少ない。移植の代替治療として幹細胞移植が注目されているが、成功例は極めて少ない。そこで、ヒト乳歯歯髄幹細胞 (SHED) CD117陽性細胞を分離し、硫化水素曝露下で肝細胞へと分化させ、歯髄由来肝臓様細胞移植による四塩化炭素誘発肝硬変治療の有効性を検討した。

分化させた歯髄由来肝臓様細胞は、肝臓マーカーの免疫染色とフローサイトメトリー、グリコーゲン産生能及び尿素とアルブミン産生能等で分化を解析した。四塩化炭素にて肝硬変ラットを作製し、歯髄由来肝臓様細胞を脾臓に移植した。肝臓と脾臓の組織学的検査、免疫染色および血液分析を行った。さらに肝硬変発生から治癒における、肝臓組織中の fibrosis 関連遺伝子の発現を解析した。

これらの結果を以下に示す。

- 1) 分化した歯髄由来肝臓様細胞は、観察したヒト肝臓マーカーに陽性であった。
 - 2) 歯髄由来肝臓様細胞移植は、肝臓組織中の線維を減少させた。
 - 3) 移植後の免疫染色では、観察したヒト肝臓マーカーに陽性であった。
 - 4) 血液分析では、移植群でビリルビンを含め肝機能が改善した。
 - 5) fibrosis 関連遺伝子の発現は、肝硬変誘導後増加し、移植群では減少した。
- 以上から、ヒト歯髄由来肝臓様細胞の移植により、肝硬変を改善すると考えられた。

論文審査の要旨

SHED を肝臓様細胞に分化し、四塩化炭素誘発肝硬変ラットに移植した。その結果、肝機能を改善した。これらは、今後の非代償性肝硬変の治療における再生医療応用への可能性を示すものであり、博士(歯学)の学位に値するものと審査する。