

| | |
|---------|------------------------------------|
| 氏名 | 都津川敏範 |
| 授与した学位 | 博士 |
| 専攻分野の名称 | 医学 |
| 学位授与番号 | 博甲第 3452 号 |
| 学位授与の日付 | 平成19年6月30日 |
| 学位授与の要件 | 医学研究科外科系外科学（一）専攻 （学位規則第4条第1項該当） |

| | |
|--------|--|
| 学位論文題目 | Survival of Liver Failure Pigs by Transplantation of Reversibly Immortalized Human Hepatocytes With Tamoxifen-Mediated Self-Recombination (タモキシフェン誘導自己組換え機能付き可逆性不死化ヒト肝細胞移植によるブタ肝不全モデルの救命) |
|--------|--|

| | |
|--------|-----------------------------|
| 論文審査委員 | 教授 加藤 宣之 教授 小出 典男 准教授 坂口 孝作 |
|--------|-----------------------------|

学位論文内容の要旨

急性肝不全に対する肝細胞移植のソースとして、自己組み換え機能付き可逆性不死化ヒト肝細胞株 16-T3 を樹立した。hTERT 発現レトロウイルスベクターを用いてヒト肝細胞を不死化させ、MerCreMer カセットを更に導入して 4-HT による自己組換えを可能にした。組換え後は細胞増殖能を失うかわりに肝細胞マーカーおよび転写因子の発現増強が認められ、アルブミン産生能やリドカイン代謝活性などの肝細胞機能も向上した。D-gal 投与によりブタ急性肝不全モデルを作成し、 1×10^9 個の組換え後の 16-T3 を移植した。コントロール群と比較して血中 TNF- α は有意に低下し、生存率は上昇した。ブタ血中ヒトアルブミン測定と生検サンプルの免疫染色により、FK506 存在下での移植後 4 日目までの細胞生着が確認された。移植細胞が炎症性サイトカイン減少によって急性肝不全進展を防止し、自己肝細胞の再生を促している可能性が示唆され、16-T3 の急性肝不全治療における有用性が示された。

論文審査結果の要旨

本研究では、急性肝不全に対する肝細胞移植のソースとして、自己組み込み機能付き可逆性不死化ヒト肝細胞株 16-T3 を樹立した。4-ヒドロキシタモキシフェンによる自己組換え後の 16-T3 細胞は増殖機能を失うかわりに肝細胞マーカーと転写因子の発現増強が認められ、アルブミン産生能やリドカイン代謝活性などの肝細胞機能も向上することを示した。D-ガラクトサミン投与によるブタ急性肝不全モデルを作成し、組換え後の 16-T3 細胞 (10^9 個) を移植した結果、血中の TNF- α が有意に低下し生存率も上昇することが示された。

本研究は、タモキシフェン誘導自己組換え機能付き可逆性不死化ヒト肝細胞株を樹立し、ブタ急性肝不全モデルを用いた実験により、この細胞株の急性肝不全治療における有用性を示した点において価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。