

## 論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

勝岡 由一

主論文の題目  
および  
掲載誌・審査委員

題目 Intra-arterial catheter system to repeatedly deliver mesenchymal stem cells in a rat renal failure model.  
(腎不全ラットモデルにおける、間葉系幹細胞の経動脈的複数回投与を目的としたカテーテル投与システム)

掲載誌 Clinical and Experimental Nephrology (2015, in press)

主査 柴垣 有吾

副査 舘田 武志

副査 池森 敦子

[論文の要旨・価値] 間葉系幹細胞 (MSC) を用いた細胞移植治療は損傷臓器の修復・再生に高い効果が期待されているが、損傷組織への MSC を効率良く到達されることが重要な課題となっている。静脈投与は組織に運ばれる前に肺や脾臓などにトラップされ、実用的でないといわれている。一方、動脈内投与は MSC の組織集積効率は高いが、その侵襲性から投与回数に制限がある点が問題であった。申請者は動脈内カテーテル留置により、動脈内投与を複数回に分けて行うことでこれまでの問題点を解決する方法を初めて考案し、アデニン誘発性腎不全ラットモデルに応用した。具体的にはラットの左大腿動脈へ市販のポリウレタン製カテーテルを挿入し、腎動脈分岐部直上にカテ先を留置した。ルシフェラーゼトランスジェニックラットから取り出した MSC を使用し、このカテーテルを用いた投与と従来の尾静脈からの投与による MSC の臓器集積を生物発光画像処理システムを使用して比較し、後者では肺に集積し、腎での集積が見られなかったのに対し、前者では腎での MSC の集積が確認された。このカテーテルシステムの安全性を検証するため、7 日毎に MSC を投与しながら、カテーテル留置を計 30 日行い、観察した。その結果は留置 10 日目以降にカテーテル内血栓や動脈瘤などを認め、この合併症は留置期間が長いほど多かった。MSC 投与群と非投与群ではこの合併症に差はなく、合併症は MSC 投与によるものでなく、留置カテーテル自体によるものと考えられた。以上の結果から、申請者らが考案した動脈内留置カテーテルによる MSC 投与はその効率性に極めて優れた方法で、複数回投与も可能であることが示された。一方で長期留置では重篤な合併症を引き起こす可能性も示唆されたため、留置期間を短くするよう、MSC の投与間隔など投与法に工夫が必要であることを示した。本研究は今まで報告が少なかった動脈内直接投与による MSC 治療の効率性を証明し、さらに今まで検討されていなかった複数回投与の実現可能性を見出した。以上より、本研究は MSC を用いた細胞移植治療の発展に非常に有益であり、学位授与に値する内容であると思われた。

[審査概要] 審査は平成 27 年 11 月 18 日に主査、副査 2 名および 1 名の陪席のもとに行われた。申請者による約 20 分間の PowerPoint Slide によるプレゼンテーションの後、審査員より研究目的、実験方法、結果の解釈、考察の妥当性、臨床的意義や今後の展望に関して、約 30 分の質疑応答が行われた。申請者は数々の質疑に対して、明確に丁寧に回答され、研究分野およびその周辺領域の知識の深さが感じられた。ネガティブな質問に対しても、真摯に Limitation を挙げながらも適切に反論し、研究への熱意が感じられた。英文読解力に関しては関係論文の抄録を和訳して頂くことで判定したが、学位取得に十分な語学力があると判断された。以上より、学位取得に値すると判定した。

## 最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 上記のように、申請者は当該研究領域において高い専門性、研究能力、幅広い知識、さらには語学力を有していると判断した。又、発表の態度は常に真摯、誠実で礼儀正しく、学位授与に相応しい人物であると思われた。