

審査の結果の要旨

氏名 湯川 博

新しい再生医療として注目されている幹細胞移植治療を確立するためには、基盤となる様々な細胞工学的手法を階層的に積み重ねる必要があり、各段階での細胞工学、生体材料工学に基づいた要素技術の確立が不可欠となる。本論文は、急性肝不全に対する幹細胞移植治療に求められる幹細胞創出・保存研究、細胞修飾研究、イメージング研究、および細胞送達研究について述べたもので、I～VI編で構成されている。

第I編は序論であり、第1章として、研究の背景となる再生医療、幹細胞、およびそれらの研究動向について概説した後、本論文の内容となる急性肝不全に対する幹細胞移植治療に向けた細胞工学的研究の意義と目的を述べ、治療を目的とした医学博士論文との違いを明確にしている。

第II編は、幹細胞の創出・保存に関する第2および3章で構成されている。第2章では、ヒト脂肪由来幹細胞を保存するための凍結保存液について検討しており、臨床での使用が困難な血清の代替品としてセリシンを添加することで、血清を添加しなくても同等の凍結保存効果が得られることを明らかにしている。また第3章では、マウスを用いた実験で、肝細胞への効率的な分化が期待される臍組織由来幹細胞を、臍島移植の際の不要物から分離・抽出し、新しい幹細胞を樹立することに成功している。

第III編は、細胞の機能修飾について述べた第4および5章であり、第4章では遺伝子を導入して幹細胞の機能修飾をする際に、必要な遺伝子を導入できる方法を検討しており、センダイウィルスベクターによる浮遊状態での遺伝子導入手法が、安全にかつ効率的な導入法となることを明らかにしている。第5章では、機能物質を直接幹細胞に導入する方法として、膜透過性ペプチド(CPP)が有効であることを証明している。

第IV編は、細胞のイメージング法に関する研究であり、第6章では量子ドットを用いた蛍光イメージングを試みている。その結果、第5章で検討したCPPを用いることで、量子ドットが毒性を発現することなく効率よく細胞内に導入されること、および蛍光 *in vivo*

イメージングが可能であることを明らかにしている。第7章では、新規磁性粒子による幹細胞の標識も検討し、効率的な標識が可能であることに加え、移植後の深部の *in vivo* イメージングが可能であることを示している。

第V編は、細胞送達に関する研究を述べた第8章であり、急性肝不全モデルマウスに対し、静脈からの注入で移植した幹細胞の肝臓への集積を検討している。第5および7章で開発した CCP を用いた蛍光 *in vivo* イメージング法を用いて、ヘパリンを同時投与すると、肺への集積が抑制されて肝臓への集積度が向上することを明らかにしている。また、用いた蛍光イメージング法は、開腹することなく幹細胞の臓器集積がモニターできる優れた方法であることを実証している。

第VI編では、本論文の総括し、今後の展望を述べている。

以上のように本論文は、幹細胞の保存・創出、幹細胞の機能修飾、細胞イメージング、およびの臓器への細胞送達など、急性肝不全に対する幹細胞移植治療の基盤となる様々な細胞工学的手法を確立し、その有用性を示したものであり、細胞工学および医療工学の発展に大きく貢献するものといえる。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として提出するのに値する内容であると認められる。