

授与番号	甲第 1896 号
------	-----------

論文内容の要旨

Mobilization of multilineage-differentiating stress-enduring cells into the peripheral blood in liver surgery

(肝臓手術における Muse 細胞動態)

(菊地晃司, 片桐弘勝, 鈴木悠地, 新田浩幸, 佐々木章)

(PLOS ONE 令和 4 年 7 月掲載)

I. 研究目的

特定の間葉系幹細胞集団で, 傷害組織に集積・生着し組織に応じた細胞に自発的に分化する特徴を持つ多能性幹細胞が同定され, Muse 細胞として報告された. 近年の研究で Muse 細胞は組織損傷特異的に集積し, 肝機能を補填することが報告されている. 本研究はヒト肝臓手術における Muse 細胞の動態ならびに組織損傷の程度が Muse 細胞の動員に寄与しているかを検証すること, また肝容積回復と Muse 細胞の動員の関係を明らかにすることを目的としている.

II. 研究対象ならび方法

対象は 2020 年 10 月~2021 年 8 月の期間にて岩手医科大学付属病院にて, 肝臓・胆道疾患で肝切除術を受けた患者である. 肝切除を施行した 48 名を, Major Hepatic Resection (MHR: クイノーの分類で 3 segments 以上の肝切除) 群 23 名, minor hepatic resection (mhr: MHR 以外の肝切除) 群 25 名に分けた. Stage-Specific Embryonic Antigen 3 (SSEA3) 陽性細胞を Muse 細胞と定義し, 術前, 術後 3 日, 7 日目に測定を行った. さらに術前・術後の computed tomography (CT) を用いて肝容積を測定し, 術後 7 日間での肝容積増加率を評価した.

III. 研究結果

術後 3 日目で Muse 細胞数が最大となっていた. Muse 細胞の増加率(術後最大 muse 細胞数/術前 muse 細胞数) は MHR 群で有意に高い結果であった ($p=0.033$). さらに術後 7 日以内に合併症を発症した症例を除外した検証では, 肝容積回復が促進している群で Muse 細胞の増加率が有意に高値であった ($p=0.043$). 多変量解析において, Muse 細胞の増加率が肝容積回復に関わる因子として抽出された ($p=0.014$).

IV. 結 語

Muse細胞は肝切除容積に応じて動員がみられ,末梢血Muse細胞により肝組織損傷という侵襲を定量化できる可能性がある.また Muse細胞の動員に応じて肝容積回復がみられ,肝再生に促進的に関与していることが考えられる.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 齋野 朝幸(解剖学講座:細胞生物学分野)

副査 教授 滝川 康裕(内科学講座:消化器内科肝臓分野)

副査 教授 肥田 圭介(医療安全学講座)

高度侵襲肝臓手術では、大量肝切除後に遷延する高度の肝機能障害、移植後の過小化や術後肝不全などの問題を抱えており、これらの状態に陥った場合、絶対的な根治手術が存在していない。本研究は、多能性幹細胞である Muse 細胞が、ヒト肝臓手術においてその動態ならびに組織損傷の程度に関連するかを検証すること、ならびに肝容積回復と Muse 細胞の動員の関係を調べたものである。

術後 3 日目で Muse 細胞の数が最大となっており、術後 7 日以内に合併症を発症した症例において末梢血中の Muse 細胞数が術後 7 日目に最も上昇していた。その増加率は肝臓の多くの部位を切除した群(MHR 群)で有意に上昇していた。術後 7 日以内に合併症を発症した症例を除外した検証において、肝容積回復が促進している群で Muse 細胞の増加率が優位に高値となった。多変量解析で Muse 細胞の増加率が切除量と比較して肝容積回復に関わる因子として抽出された。

本論文は、末梢血 Muse 細胞数により肝組織損傷という侵襲を定量化できる可能性があり、非常に興味深い。肝切除後の再生の指標に関する有益な知見を示した研究と言える。今後の発展性も期待できる。学位に値する研究である。

試験・試問の結果の要旨

本文の要旨についての質問に加え、Muse 細胞やフローサイトメトリー、多変量解析に関する諮問を行い、適切な回答を得た。学位に値する学識を有しているものと認める。また、論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考論文

- 1) Standardized single-incision plus one-port laparoscopic left lateral sectionectomy: a safe alternative to the conventional procedure (片桐弘勝, 他 11 名と共著)
Langenbeck's Archives of Surgery, (2021), Online ahead of print.
doi: 10.1007/s00423-021-02340-4.
- 2) 臍頭十二指腸切除後 17 年の挙上空腸に生じた非閉塞性腸管虚血(NOMI)に対して外科治療で救命し得た 1 例 (菊地晃司, 他 5 名と共著)
手術, 75 巻, 8 号 (2021): p1345-1350.