

氏名	Alejandro Soto-Gutierrez
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 3475 号
学位授与の日付	平成19年9月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Reversal of mouse hepatic failure using an implanted liver-assist device containing ES cell-derived hepatocytes (胚性幹細胞から分化誘導された肝細胞を含む埋め込み式肝補助装置によるマウス肝不全の改善)
論文審査委員	教授 許 南浩 教授 小出 典男 准教授 近藤 英作

学位論文内容の要旨

Severe acute liver failure, even when transient, must be treated by transplantation and life-long immune suppression. Treatment could be dramatically improved by bioartificial liver (BAL) support, but a shortage of human hepatocytes to construct a BAL limits its application. To generate an alternative source of cells for BAL support, we differentiated ES cells into hepatocytes by co-culture with a combination of human liver non-parenchymal cell lines and fibroblast growth factor-2, human activin-A, and hepatocyte growth factor. Functional hepatocytes were isolated using albumin promoter-based cell sorting. ES-derived hepatocytes expressed liver-specific genes, secreted albumin, and metabolized ammonia, lidocaine, and diazepam. Treatment of 90% hepatectomized mice with a novel subcutaneously implanted BAL seeded with ES-derived hepatocytes or primary hepatocytes dramatically improved liver function and prolonged survival, while treatment with a BAL seeded with control cells did not. After seeding in the BAL, ES-derived hepatocytes developed characteristics nearly identical to those of primary hepatocytes.

論文審査結果の要旨

急性肝不全の治療において、肝細胞を組み込んだ人工臓器は、絶対的臓器不足に悩む移植療法への代替となりうる。Alejandro Soto-Gutierrez 君はマウスモデルでこの点を解析した。まず、ES細胞から肝細胞特異的な遺伝子を発現する細胞を分化誘導した。その際、肝非実質細胞との共培養が有効であった。この細胞にアルブミン・プロモーター下に組み込んだ GFP の発現を指標に細胞をソーティングしたところ、肝細胞特異的機能を示す細胞が得られた。この細胞を新たに考案した体内埋め込み型デバイスを用いて移植したところ、本来なら全例死亡する 90% 肝切除を受けたマウスの大部分を救命することができた。予備審査委員会は、本研究が細胞組込型人工肝臓による急性肝不全の治療法を確立する上で大きな意義をもつと判断した。

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。