

江口 正倫 論文内容の要旨

主 論 文

Adipose-derived regenerative cell therapy inhibits
the progression of monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats

脂肪由来幹細胞 (ADRCs) を用いた細胞移植療法の
肺動脈性肺高血圧症モデルラットへの有効性の検討とそのメカニズムの解明
(共著者名 池田聡司、楠本三郎、佐藤大輔、小出優史、河野浩章、前村浩二)

(Life Sciences 118 巻 306—312 2014年)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：前村 浩二 教授)

緒 言

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は予後不良の疾患で、近年、エンドセリン拮抗薬などの治療薬が開発されてきたが、治療抵抗性の患者も多く新たな治療法が開発が望まれている。脂肪由来幹細胞 (ADRCs) は、自己から豊富に採取できるため、その再生医療への応用が広がっている。PAH の病態には炎症が関与することが知られ、ADRCs には抗炎症作用があることより PAH の治療に応用できる可能性がある。本研究では PAH に対する ADRCs の治療効果と、そのメカニズムを検討した。

対象と方法

13 から 14 週齢の Wistar RAT の皮下脂肪を採取し、コラゲナーゼで分解処理し、遠心分離後 ADRCs を回収した。ADRCs の構成は Flow cytometry にて分析した。PAH モデルは Wistar RAT に Monocrotalin (MCT) 50mg/kg を投与して作成し、MCT 投与後 7 日目に、ADRCs 1×10^7 個 (M/A 群) または PBS (MCT 群) を尾静脈から投与した。肺動脈圧は心エコーにて肺動脈血流のパターンから経時的に評価した。また MCT 投与後 28 日目にカテーテルにて観血的に右室圧を評価し、その後組織を採取し病理学的な評価を行った。さらに MCT 投与後 14 日目に肺組織から mRNA を抽出し、種々の遺伝子の発現

を real time PCR を用いて検討した。

結 果

採取した ADRCs は 9.4%が血球マーカー (CD45 陽性)、1.7%が血管内皮のマーカー (CD31 陽性/CD45 陰性)、18.5%が間葉系細胞のマーカー (CD90 陽性/CD45 陰性)を発現していた。また ADRCs のうち 5.7%の細胞がコロニーを形成することができた。MCT 群では 13 匹中 3 匹が死亡したが、M/A 群では死亡はなかった。MCT 群では肺高血圧を示唆する所見が有意に増悪し、M/A 群ではそれが抑えられた。病理学的評価では、MCT 群で肺動脈壁が肥厚しており、M/A 群でその肥厚が抑えられたが、アポトーシスを来した細胞は、MCT 群と M/A 群で有意差はなかった。また移植した ADRCs から血管内皮細胞や平滑筋細胞への分化は認められなかった。肺組織では、MCT 群で Endothelin (ET)-1、ET receptor A、ET receptor B、Transforming growth factor β の遺伝子発現が有意に上昇しているが、M/A 群ではこれらの発現の上昇が抑えられた。

考 察

これらの結果より、ADRCs 移植療法により PAH モデルラットの肺動脈のリモデリングが抑えられ、肺動脈圧の上昇を抑えることができることが示された。そのメカニズムとしては、移植した ADRCs が血管系の細胞に分化した可能性は低く、ADRCs から放出された液性因子が、ET 関連遺伝子や炎症性サイトカインの発現に変化を起し、MCT による肺高血圧の進行を抑えることが示唆された。今後さらに MCT 以外の PAH モデルや、大動物を用いて ADRCs の効果を検討する予定である。

結 語

ADRCs 細胞移植がラットにおいて MCT による PAH 発症を抑制することが示され、今後新たな PAH の治療法になり得ることが示唆された。