

論文内容の要旨

氏名	藤岡 伸啓
Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Elastase-Induced Emphysema in Mice by Mesenchymal-Epithelial Transition (和訳) ヒト脂肪由来間葉型幹細胞は、間葉上皮転換によりエラスターゼ誘発マウス肺気腫を改善する	

論文内容の要旨

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease: COPD) は、その有病率と死亡率の高さから世界的な問題となっている。現在、COPD の治療は呼吸困難の軽減や増悪の予防が主であり、COPD の肺の病理学的変化を改善するための根本的な治療法はない。近年、脂肪由来間葉系幹細胞 (Adipose-derived stem cells: ADSCs) は、損傷した臓器を修復する再生医療の分野で注目されており、ADSCs の呼吸器疾患への有用性が動物モデルで報告されている。マウス ADSCs が肺胞上皮細胞に分化することでエラスターゼ誘発性肺気腫による肺実質の破壊を改善した報告があるが、ヒト ADSCs (hADSCs) に同様の効果があるか否かは示されていない。そこで hADSCs がマウス ADSCs と同様に肺気腫を改善する効果があるか、エラスターゼ誘発肺気腫モデルマウスを用いて検討した。

6 週齢メスの免疫不全マウス (SCID-beige) に、リン酸緩衝生理食塩水 (Phosphate Buffered Salts: PBS) またはブタ膵臓エラスターゼ 1.5 Unit を溶解した PBS を気管内投与 (intratracheal: it) し、気管内投与の 3 日後に生理食塩水 (Saline) または hADSCs を静脈内投与 (intravenous: iv) することで、コントロール群 (PBS it, Saline iv)、hADSC 群 (PBS it, hADSCs iv)、エラスターゼ群 (エラスターゼ it, Saline iv)、エラスターゼ-hADSC 群 (エラスターゼ it, hADSCs iv) の 4 群に分け比較した。Saline またはエラスターゼ投与から 28 日後に肺機能の評価、組織学的変化の評価を行い、さらにマウス投与前の naïve な hADSCs と、エラスターゼ-hADSC 群の肺から分離した hADSCs の遺伝子発現を比較した。

エラスターゼ群ではコントロール群と比較し、Flexivent システムを用いた呼吸機能検査で 0.1 秒量が低下し、病理組織では肺胞間距離が有意に拡大した。一方、エラスターゼ-hADSC 群ではエラスターゼ群と比較し 0.1 秒量・肺胞間距離ともに有意な改善が見られ、hADSCs の全身投与が COPD の病態を改善することを明らかにした。さらにエラスターゼ-hADSCs 群のマウスの肺では、hADSCs 投与後 25 日目に hADSCs が観察されたが、hADSC 群では hADSCs はほとんど検出されなかった。またエラスターゼ-hADSC 群の肺に生着した hADSCs は、naïve な hADSCs と比較し上皮系遺伝子の発現上昇が見られた一方、間葉系遺伝子の発現低下が見られた。また肺に生着した hADSCs は肺胞上皮細胞の表面マーカーである TTF-1、 β -カテニン、E-カドヘリンを発現した一方で II 型肺胞上皮細胞の表面マーカーである Pro-SP-C を発現せず、hADSCs が I 型肺胞上皮細胞に分化した可能性が示された。

本研究から、hADSCs は間葉上皮移行により I 型肺胞上皮細胞に分化することで、COPD の病態を改善する可能性が示唆された。