

論文内容の要旨

Adipose tissue-derived stem cells suppress coronary arteritis of Kawasaki disease *in vivo*

川崎病モデルマウス冠動脈炎に対する脂肪由来間葉系幹細胞の抗炎症効果の研究

日本医科大学大学院医学研究科 小児・思春期医学分野
大学院生 内村 僚一

Pediatrics International 掲載予定

Ryoichi Uchimura M.D.¹, Takahiro Ueda M.D., Ph.D¹, Ryuji Fukazawa M.D., Ph.D¹, Jun Hayakawa M.D., Ph.D¹, Ryuji Ohashi M.D., Ph.D², Noriko Nagi-Miura M.D., Ph.D³, Naohito Ohno M.D., Ph.D³, Makoto Migita M.D., Ph.D¹, Yasuhiko Itoh M.D., Ph.D¹

1. Department of Pediatrics, Nippon Medical School

2. Department of Pathology, Nippon Medical School

3. Laboratory for Immunopharmacology of Microbial Products, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

【背景】

近年、脂肪組織にも骨髄由来の間葉系幹細胞などと同様な細胞群の存在が報告されている。脂肪由来間葉系幹細胞(Adipose tissue-derived stem cell : ADSC)は抗炎症・免疫抑制作用・組織修復作用を持つことが指摘されており、少ない侵襲で骨髄由来の間葉系幹細胞に比べて大量の幹細胞を採取することができるため非常に注目されている。川崎病は乳幼児期に多い熱性疾患であり、原因はいまだに不明である。川崎病の最も大きな問題は冠動脈瘤・冠動脈狭窄といった冠動脈病変(CAL)の形成である。いったん瘤が形成されると約半数の冠動脈瘤は残存し、QOLを低下させ時に心筋梗塞合併症死亡例も生み出している。経静脈的免疫グロブリン療法(IVIG)、ステロイド療法、抗TNF α 療法などの治療法が用いられているが治療不応例・CAL発症例は依然として存在し、瘤への進展が阻止できない症例や、発生した冠動脈瘤に直接作用する治療法はまだない。そのため川崎病新規治療法の開発が期待されている。川崎病(KD)は全身性の血管炎であり、自然免疫の異常との関連が疑われている。今回我々はマウスの皮下脂肪から樹立したADSCをCandida albicans water-soluble fraction (CAWS)を用いた川崎病冠動脈炎モデルマウスに投与することで冠動脈炎の発症を抑制することができるか検証した。

【方法】

CAWSを5日間連続で4週齢のDBA/2マウスへ腹腔内投与を行うことで川崎病冠動脈炎モデルマウスを作製した。8日目にADSC 1.0×10^5 個/0.2mLを静脈内注射にて投与を行った群(ADSC投与群)と、コントロール群としてPBS 0.2mLの静脈内注射を行った群(PBS投与群)を比較対象とした。15日目および29日目の血清サイトカインの評価ならびに29日目に冠動脈炎の程度を組織学的に評価した。また、生存率についても検討した。

【結果】

このモデルでは、CAWS投与後1週間で炎症細胞の血管壁浸潤が始まり、1ヵ月で顕著な冠動脈炎を生じ致死的な経過をとる。29日目の冠動脈炎の平均炎症領域は、PBS群と比較してADSC群において有意に小さく、冠動脈炎の抑制を確認した($p < 0.01$)。29日目にはIL-6を除くIL-1 β 、IL-4、IL-10、IL-12、IL-13、IL-17、IFN- γ 、MCP-1、RANTES、TNF- α と多くの炎症性サイトカインがPBS投与群に比べてADSC群で有意に低値であった。15日目から29日目までのほとんどの炎症性サイトカインの増加率は、PBS群と比較してADSC群においてははるかに低いことが確認された。特に、このマウスモデルにおいて冠動脈炎と強く関連するTNF- α 、IFN- γ 、およびRANTESの発現はADSC投与によって抑制されていることがわかった。生存率の検討ではADSC群はPBS群よりも有意に高い生存率を維持することが確認された($p < 0.01$)。

【考察】

ADSCはCAWSを用いた川崎病冠動脈炎モデルマウスの冠動脈炎を抑制した。これまでの研究においてADSCは炎症の調節を行うことが報告されているが、本研究の結果からADSCが、活性化マクロファージにおけるTNF- α 、IL-12、IL-1 β などの炎症性サイトカインの産生を阻害することで冠動脈炎を抑制していることが考えられた。ADSC投与群において15日目から29日目までのサイトカイン上昇の有意な抑制は、IL-6を除く全ての炎

症性サイトカインにおいて観察されたことから、ADSCによるサイトカイン産生の抑制がこの期間に働いていることが考えられた。IL-6が抑制されなかった原因としてはADSC自身が多量のIL-6を分泌することがこれまでの報告にあり、この影響によりADSC投与群においてもIL-6の抑制が図れなかったことが考えられた。本研究によりADSC投与による冠動脈炎の抑制を確認できたが、今後ADSC投与の効果をより高めるための投与回数や投与量の更なる検討が必要である。

【結論】

ADSCは川崎病モデルマウス血管炎を抑制し生存率も改善した。現在までADSCを重症川崎病モデルマウスに投与し冠動脈炎の抑制および修復効果を検証した研究はない。ADSCは低侵襲で大量の幹細胞を採取することができ、白血球表面抗原(MSC)を発現しないため低抗原性であることから将来的に川崎病の細胞療法という新規代替治療法として期待できると思われた。