

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Human adipose tissue derived stem cells inhibit coronary artery vasculitis
in a mouse model of Kawasaki disease

ヒト脂肪由来幹細胞が川崎病モデルマウスにおいて冠動脈の血管炎を抑制する

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 福永 遼平

Journal of Nippon Medical School, volume 91, number 2, April 2024 掲載予定

川崎病は主に小児期に発症する全身性血管炎であり、冠動脈瘤の形成が問題となる。早期に炎症を抑制し、冠動脈瘤の発生を予防することが重要である。免疫グロブリン製剤とアスピリンによる治療が初期標準治療として行われるが、反応不良例ではステロイドパルスや生物製剤が使用される。それにも関わらず冠動脈瘤が生じてしまう症例がある。脂肪組織由来間葉系幹細胞 (Adipose tissue derived mesenchymal stem cells: ADSCs) は、増殖が速く、抗炎症作用や組織修復作用があり、先行研究でマウス ADSCs が川崎病モデルマウスの血管炎の発生を抑制し、生存率をあげることが示されている。本研究では、川崎病モデルマウスにヒト ADSCs (hADSCs) を投与することで、血管炎を抑制できるかを血清学的小および病理学的に検討し、また生存率の延長が認められるかどうかを検討した。

本研究は、米国国立衛生研究所の「実験動物の飼育と使用の手引き」に従って実施し、日本医科大学動物実験委員会の承認を得た。Candida albicans water soluble fractions (CAWS) を DBA/2 マウスに連続 5 日間腹腔内投与し、川崎病モデルマウスを作製した。8 日目に hADSCs または PBS を尾静脈内投与した。15 日目と 29 日目の血清サイトカイン値を測定し、29 日目の心臓について大動脈起始部や冠動脈周囲の炎症領域の面積、炎症細胞浸潤割合、また心血管恒常性に関与するタンパク質 Gal-1 と hADSCs の細胞表面マーカー CD44 の免疫組織学的検討を行った。また生存期間についても 2 群間で比較検討を行った。

検討の結果、炎症面積は PBS 群よりも hADSCs 群の方が小さい傾向があり、炎症細胞浸潤の割合は優位に減少した ($P<0.01$)。炎症細胞浸潤の割合は hADSCs 群で 24%、PBS 群で 52.5% であり、有意差が認められた ($P<0.01$)。CD44 の発現はいずれの群でも認めなかった。15 日目と 29 日目に採取した血清のサイトカインを測定し、IL-1 α は 15 日目に hADSCs 群で有意に低下していた ($P<0.05$)。IL-6 は PBS 群で 15 日目と 29 日目の間に増加し、29 日目には hADSCs 群と PBS 群の間で IL-6 に有意差がみられた ($P<0.01$)。IL-1 β は両群間において 15 日目と 29 日目共に有意差はなかった。生存期間は、hADSCs 群で PBS 群より有意に長かった ($P<0.05$)。

今回の研究の結果から、川崎病モデルマウスにおける hADSCs の投与は川崎病の治療の主目的である早期の炎症の鎮静化の達成に寄与することが病理学的にまた血清学的にも示された。特に炎症カスケードの上流である IL-1 α を抑制し、IL-6 の上昇も有意に抑えていた。Gal-1 はアラキドン酸放出の抑制に関与する糖脂質であり、Gal-1 の高発現は炎症の抑制に寄与することが示されているが、hADSCs 投与後の Gal-1 の高発現は、炎症部位で組織修復が起こっていることを示唆している。hADSCs は容易に作製でき、忍容性も高く、重症川崎病患者における将来の治療法として大きな可能性を秘めている。

第二次審査では、CAWS モデルの川崎病モデルとしての評価について、血管炎局所に hADSCs が集積していない理由について、その場合遠隔シグナルについての考察について、患者に応用する場合の課題についてなどの質疑がなされ、いずれも適切な回答が得られた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。