

Title	Allogenic Mesenchymal Stem Cell Transplantation has a Therapeutic Effect in Acute Myocardial Infarction in Rats
Author(s)	今西, 悠基子
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48992
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 ^{いま} 今 ^{にし} 面 ^{ゆき} 悠 ^こ 基 子

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 2 1 8 6 7 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 20 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

医学系研究科未来医療開発専攻

学 位 論 文 名 Allogenic Mesenchymal Stem Cell Transplantation has a Therapeutic Effect in Acute Myocardial Infarction in Rats
(ラット心筋梗塞急性期モデルに対する他家間葉系幹細胞移植の治療効果の検討)

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 澤 芳樹

(副査)
教 授 堀 正二 教 授 仲野 徹

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

虚血性心不全は患者が増加傾向にある予後不良な心筋変性疾患で、重症化した場合には外科的治療が行われる。有効な治療法としては心臓移植などがあるが、深刻なドナー不足から全ての重症心不全患者に対する普遍的な治療法とは言い難い。この解決策として、自己細胞を患部に移植し機能回復を図る細胞移植療法の展開が期待されている。虚血性心不全に対する自己細胞移植はすでに臨床試験段階であり、その有用性が報告されている。しかし自己細胞を用いるために治療用細胞の安定供給、質的保証や緊急時対応などの問題がある。移植細胞源に同種他家細胞を使用すればこれらの問題が緩和され、細胞移植療法をより広く臨床応用可能な医療に発展させることができる。近年、有効な移植細胞源のひとつである骨髄由来間葉系幹細胞 (MSC) において免疫原性が低いことを示唆するデータが報告されている。また、細胞移植による治療効果のメカニズムとして、レシピエントによる血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor ; VEGF) をはじめとする増殖因子分泌増強を介した二次的な心機能増悪の抑制が報告されている。

本研究では虚血性心不全に対する他家 MSC 移植において、他家 MSC の免疫原性、移植後の細胞生着、および治療効果について解析し、その有用性を検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

(1) 心筋梗塞急性期に対する他家 MSC 移植の免疫応答に関する検討

MSC における免疫関連表面抗原分子の発現をフローサイトメトリーで評価したところ、MHC class I (RT1A) 陽性、MHC class II (RT1B) 弱陽性、副刺激シグナル分子 (B7.1、B7.2) は陰性であった。

リンパ球混合培養試験を行ったところ、他家 MSC は脾臓リンパ球の増殖反応を惹起しなかった。

LEW ラット (8 週令、メス) の左冠動脈前下降枝を結紮し、心筋梗塞モデルを作成した。結紮後 15 分の急性期に細胞移植を施行した。移植細胞に ACI ラット (3 週令、オス) 由来 MSC (Allogenic ; A 群)、LEW ラット (3 週令、オス)、由来 MSC (Syngenic ; S 群) で、それぞれ 5×10^6 個を $200 \mu\text{l}$ のハンクスバッファーに懸濁し、左室の梗塞

部周縁4ヶ所に30Gの針で注入した。細胞なしの対照群（Control；C群）も同様に注入した。

移植後1日の移植部位においてCD4、CD8免疫染色を行った。A群においてS群およびC群と同様にT細胞の浸潤を認めなかった。

左室内に存在するドナー細胞数をオス特的 *sry* 遺伝子定量PCRで測定した。A群における移植細胞はS群におけるそれと同様に経時的に脱落し、移植後7日で移植した細胞のほとんどが消失した。

(2) 心筋梗塞急性期に対する他家MSC移植の治療効果に関する検討

細胞移植後28日で心臓超音波により心機能を評価した。A群はS群と同等にFractional Shortening (FS)の低下が有意に抑制された。組織学的検討でA群はS群と同様の梗塞部と正常部の境界部における線維化の抑制および血管数の上昇を認めた。

A群、S群ともに境界部におけるVEGF発現の増強および心臓におけるVEGF転写量の上昇を認めた。

〔 総 括 〕

心筋梗塞急性期に対する他家MSC移植を行った。MSCは免疫原性が低いことが確認され、他家MSC移植によるT細胞の浸潤を認めなかった。他家MSCは移植後7日でほとんどが消失した。他家MSC移植は自家MSC移植と同等の血管数の増加、線維化の抑制を伴う心機能増悪抑制効果を認めた。また、治療効果の機序としてレシピエントによるVEGF分泌の関与が示唆された。

以上より他家MSCは、虚血性心不全急性期に対する細胞移植法の細胞源の一つとなりうる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

内科的、外科的治療では治療困難であるような末期重症心不全に対する治療法として、細胞移植による再生型治療法が注目されている。しかし自己細胞を移植に用いるために緊急時対応や安全面では限界があり、将来的には他家細胞の使用を視野に入れて考える必要がある。本研究では他家細胞を細胞移植療法に応用可能か検討するために、有用な移植細胞源の一つとして報告されている骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)について心筋梗塞急性期モデルラットに対し他家細胞移植を施行し、その安全性と治療効果について検討した。その結果他家MSCは免疫原性が低く、梗塞部位において早期に脱落することから自家細胞移植と同程度に安全で、他家MSC移植で活性化されたサイトカイン分泌を介して自家細胞移植と同等の治療効果を有することが示唆された。本研究は将来的に他家細胞移植が心不全治療の治療法の一手段となりうる可能性について言及した点で意義深く、この点において学位授与に値する。