

論文の内容の要旨

氏名：鈴木 沙 季

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ウサギ下肢虚血モデルに対する脱分化脂肪細胞移植の効果
（自家細胞と他家細胞の比較）

【背景】食生活の欧米化による生活習慣病の増加と高齢化に伴い末梢動脈疾患(peripheral artery disease: PAD)の患者数は著しく増加している。PAD は重篤化すると重症下肢虚血に陥り、下肢切断に至る例も稀ではない。近年、難治性 PAD に対し、遺伝子治療や細胞治療による血管再生治療が注目を浴びている。脱分化脂肪細胞(dedifferentiated fat cell: DFAT)は、成熟脂肪細胞を天井培養することで調製される間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell: MSC)に類似した多能性細胞である。DFAT は、ドナー年齢に影響されず少量の脂肪組織から大量に調製することが可能であり、新たな血管再生治療用細胞として期待されている。DFAT は MSC と同様に免疫原性が低く移植しても免疫拒絶が起こりにくいと考えられることから、自家移植用のみならず、他家移植用細胞としてもその治療効果が期待できる。一方、虚血筋肉内投与における自家 DFAT と他家 DFAT の生着性や血流改善効果の差異はこれまでに明らかになっていない。

【目的】本研究では、ウサギ下肢虚血モデルに対して自家 DFAT と他家 DFAT を虚血筋肉内に移植し、その生着性や血管への分化能、血流改善効果を比較検討した。

【方法】日本白色種家ウサギの皮下脂肪組織から成熟脂肪細胞を単離し、天井培養法を用いて DFAT を調製した。大腿動脈結紮切離によるウサギの下肢虚血モデルに対して、green fluorescent protein (GFP)でラベリングした DFAT を腓腹筋内に投与し、経時的に腓腹筋組織に対する免疫組織学的検討を行い、GFP 陽性細胞の局在および形質解析を行った。またウサギの下肢虚血モデルに対して、自家 DFAT または他家 DFAT (1×10^6 cells, 各群 n=6) を下肢全体に筋肉内注射し、両群の血流改善効果と側副血行路数を比較検討した。さらに腓腹筋を摘出し免疫組織学的に両群の血管密度を評価した。

【結果】移植 DFAT の局在および形質解析の結果、自家移植した個体、他家移植した個体ともに移植後 6 週目まで GFP 陽性細胞の生着が確認された。また、その一部は内皮細胞マーカーを発現し管腔を形成していることが示された。自家移植と他家移植ではその血流改善効果に明らかな差は認められなかったが、自家移植は他家移植に比べ、側副血行路二次分枝の発達や虚血筋肉組織における平滑筋細胞を伴う微小血管の増生に関してより高い効果を示した。

【結論】自家 DFAT、他家 DFAT は共に少なくとも移植後 6 週目までは虚血筋肉組織に生着し、その一部は血管内皮細胞の形質を獲得していることが明らかとなった。また、他家 DFAT 移植の血流改善効果は自家 DFAT 移植に比べ非劣勢であったが、側副血行路を発達させたり、虚血組織に成熟度の高い血管を形成させる作用に関しては、自家 DFAT の方が勝っていることが示唆された。バンキングの容易性などを考慮すると、今後、血管再生治療用細胞として DFAT は自家細胞医薬品のみならず他家細胞医薬品としても開発する意義があると思われる。