

K3-61 急性心筋炎に対する卵膜由来間葉系幹細胞を用いた他家移植による治療効果の検討国立循環器病センター¹, 国立循環器病センター研究所再生医療部²石兼 真¹, 原田和彦², 吉松 淳¹, 根木玲子¹, 山中 薫¹, 桂木真司¹, 上田恵子¹, 岩永直子¹, 神谷千津子¹, 池田智明¹

【目的】卵膜は多数の幹細胞を含み, 新しいバイオ資源として注目を集めている. 近年, 間葉系幹細胞 (MSC) は再生医療への応用のみでなく, 免疫調節作用 (immunomodulatory effect) があることから graft-versus-host disease (GVHD) の抑制に効果があるとの報告もある. 今回, この MSC の免疫抑制作用に着目し, 時に致死的で有効な治療法に乏しい自己免疫性疾患である急性心筋炎に対する卵膜由来 MSC の他家移植による治療効果について検討した. 【方法】精製ブタ心筋ミオシンを雄性 Lewis ラットの後肢甲部に皮下注射し, 急性心筋炎モデルを作製した. ハプロタイプの異なる雌性 ACI ラット (妊娠 15 日目) から得た卵膜由来 MSC (5×10^5 個) をミオシン投与 1 週間後に尾静注射し, MSC 投与 2 週間後に心エコー, カテーテル検査による心機能評価, 心体重比の測定および病理組織のスコアリングを行なった. 【成績】急性心筋炎により, 非治療群では壁肥厚や心筋収縮能の低下および心体重比の増加を認め, 心筋病理組織像においては著明な炎症細胞浸潤, 浮腫, 線維化などを認めた. 一方, 卵膜 MSC 投与群では心エコー図評価による収縮機能, カテーテル検査による平均動脈圧, 左心収縮期圧などが有意に改善し, 心体重比の有意な減少を認めた. また, 心筋組織への CD68 陽性細胞や T 細胞の浸潤軽減を認めた. 【結論】急性心筋炎に対する卵膜 MSC の他家移植により, 心筋組織への炎症細胞浸潤・浮腫等が抑制され, 心機能が改善することが明らかとなった. 時に急激な経過を辿る急性心筋炎に対する新たな治療法として卵膜由来 MSC を用いた他家移植が有効であることが示唆された.

K3-62 卵膜由来間葉系幹細胞移植による肺高血圧症への治療検討国立循環器病センター研究所再生医療部¹, 国立循環器病センター²中村篤宏¹, 石兼 真¹, 原田和彦¹, 池田智明²

【目的】特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) は進行性の肺血管抵抗増加から肺動脈圧が上昇し, 右心不全を来たして死に至る予後不良な疾患である. 肺高血圧症では肺血管内皮機能障害により血管作動物質のバランスが破綻している. これは血管収縮因子の増加と, 内因性血管拡張因子の相対的な低下が起これ, この不均衡により引き起こされる肺血管攣縮が, 器質的な肺動脈中膜筋層の肥大へつながらると考えられている. 最近の知見で, 遺伝子導入した骨髄由来間葉系幹細胞 (BM-MSC) 移植により肺高血圧症が改善したという報告がある. 今回, 我々は卵膜由来間葉系幹細胞 (FM-MSC) を経静脈的に移植することで治療効果を検討した. 【方法】モノクロタリン (MCT) を用いてラット肺高血圧症モデルを作成し, Sham 群・Control 群・Treated 群の 3 群にわけ比較検討を行った. MCT 皮下投与時に FM-MSC 5×10^5 を同時に尾静注射した. MCT 投与後 25 日目に血行動態, 病理学的評価を行った. また FM-MSC 静注による各臓器への細胞の集積についても同時に検討した. 【成績】肺動脈圧の指標となる右室収縮期圧, 右室肥大の指標となる右心重量/体重比, 右心重量/左心+中隔重量比は Sham 群に比して上昇しており, Control 群および Treated 群では明らかな肺高血圧症をきたしていた. Treated 群は右室収縮期圧, 右心重量が Control 群と比較し改善傾向がみられ, 病理学的にも中膜の肥厚は改善傾向を示していた. 【結論】ラット肺高血圧モデルにおいて, FM-MSC 移植はその病態を改善する可能性が示唆された. この効果はパラクライン効果によるものと考えられた.

K3-63 子宮内造血幹細胞移植後のドナーリンパ球輸注で 100% キメラとなるメカニズムの検討

国立成育医療センター

井原規公, 林 聡, 高橋宏典, 左合治彦, 北川道弘, 名取道也

【目的】子宮内造血幹細胞移植 (IUHSCTx) とは, 胎生期では免疫寛容が成立することを利用してドナー細胞を生着させる治療であるが, 生着数が少ないため現在では臨床応用が限られている. 我々はドナーリンパ球輸注 (DLI) によって GVHD の発症なく宿主の血液細胞を全てドナー細胞に置換することに成功したことから, 血液疾患以外の遺伝性疾患への応用まで可能性が広がった. 今回, IUHSCTx 後の DLI による 100% キメラ成立のメカニズムについて検討したので報告する. 【方法】胎令 14 日目のマウス胎仔 (Balb/c) に, T 細胞除去したマウス (C57BL/6) の骨髄細胞を移植してキメラマウスを作成した後, 別のドナーマウス (B6-LY5.2Cr) のリンパ球を静脈投与して 100% ドナーキメラマウスを作成した. DLI 後 4 週目・8 週目・48 週目にドナー由来の T 細胞のうち CD4 および CD8 の発現をフローサイトメトリーで分析した. さらに回収した CD4 陽性細胞から分泌された IL-2・IL-10・INF- γ に関して ELISA 法で分析した. 【成績】DLI 後 1~3 週の間にドナー細胞が急激に増殖して宿主細胞と置き換わっていた. この間 CD8 陽性細胞は顕著な増殖から急激な減少に転じ, 4 週目から徐々に移植前の CD4/CD8 比に回復していった. DLI 後 8 週目のキメラマウスでは, CD4 陽性細胞由来の IL-10・INF- γ が有意に増加していた. 【結論】DLI 後のキメラマウスにおいては, CD8 陽性細胞が造血幹細胞の生着に関与している可能性が示唆された. また, INF- γ 産生に対して IL-10 による制御が作動し, 急性期 GVHD が抑制されていると思われる.