

全身性エリテマトーデスマウスに対する間葉系幹細胞治療

～3次元ファイバー基材で培養した細胞で骨髄の自律神経障害と多臓器障害を改善～

ポイント

- ・ 全身性エリテマトーデス(SLE)モデルマウスで骨髄の自律神経障害と多臓器障害の関係性を示唆。
- ・ 骨髄由来間葉系幹細胞の髄腔内投与によって自律神経障害の改善と共に多臓器障害が改善。
- ・ 3次元ファイバー基材で培養した間葉系幹細胞で治療効果をさらに高めることに成功。

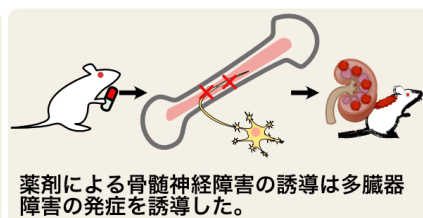
概要

北海道大学大学院保健科学研究院の千見寺貴子教授、札幌医科大学医学部解剖学第2講座の齋藤悠城講師らの研究グループは、全身性エリテマトーデス(SLE)*¹モデルマウスの多臓器障害に骨髄の自律神経障害が関与していることを解明し、薬剤または間葉系幹細胞*²の髄腔内投与により自律神経障害を改善させると、SLEに伴う多臓器障害も改善することを発見しました。さらに、3次元ファイバー基材で培養した間葉系幹細胞が、多臓器障害への治療効果を高めることも明らかにしました。

SLEは自己免疫疾患の一つで、皮膚や腎臓、心血管、神経障害などの多臓器障害を引き起こすことが知られています。生命予後にも関わるこれらの多臓器障害のメカニズムは不明な点が多く、病態メカニズムの理解と治療法の開発は喫緊の課題です。研究グループは、SLEモデルマウスでは骨髄の自律神経障害があること、さらに薬剤によって自律神経障害を増悪させると、SLEに伴う多臓器障害が悪化することを見出しました。次に、神経系の再生に効果を示すことが期待される骨髄由来間葉系幹細胞(BMSC)をSLEモデルマウスの髄腔内に投与したところ、皮膚炎、腎炎などの多臓器障害の改善を認めました。さらにBMSCを3次元ファイバー基材で培養することで、BMSCは幹細胞性や複数の有効因子の発現を高めて、皮膚炎、腎炎などの多臓器障害を改善し、最終的には生存率が改善しました。

本研究成果は、これまで不明な点が多く残されていたSLEに伴う多臓器障害の原因の一つに、骨髄自律神経障害があることを明らかにしました。また、3次元ファイバー基材で培養したBMSCの髄腔内投与により骨髄自律神経障害を改善すると、腎障害や皮膚炎を改善させたことから、これらの成果がSLEに伴う多臓器障害の新しい治療法の発展につながることを期待されます。

なお、本研究成果は、2022年4月25日(月)公開の *STEM CELLS Translational Medicine* 誌にオンライン掲載されました。



3次元ファイバー基材で培養した間葉系幹細胞の髄腔内投与による、全身性エリテマトーデス(SLE)モデルマウスの骨髄神経障害と多臓器障害の改善の模式図

【背景】

SLEは自己免疫疾患の一つで、皮膚や腎臓、心血管、神経障害などの多臓器障害を引き起こすことが知られています。生命予後にも関わるこれらの多臓器障害のメカニズムは不明な点が多く、病態メカニズムの理解と新たな治療法の開発は喫緊の課題とされています。

これまでの研究から、SLE以外の病気で骨髄細胞を制御する自律神経の障害によって、骨髄由来細胞が皮膚や腎臓などの末梢臓器に過剰に集積し炎症を引き起こすことがわかってきました。SLEでは自律神経の障害が認められることから、SLEの多臓器障害の原因の一つに交感神経障害による骨髄由来細胞の制御異常があるのではと考え、研究を進めました。

【研究手法】

SLEモデルマウス(MRL/lpr)を用いて、骨髄の組織学的解析や遺伝子発現解析を行い、骨髄神経障害の有無を検討しました。また、骨髄神経障害の程度と多臓器障害の発症や重症度との関係性を明らかにするため、自律神経障害を誘導する薬剤または神経保護作用のある薬剤をそれぞれSLEモデルマウスに投与し、多臓器障害を評価しました。さらに、神経系の再生に効果を示すことが期待される骨髄由来間葉系幹細胞(BMSC)をSLEモデルマウスの髄腔内に投与し、その治療効果の検討を行いました。最後に、より高い治療効果を示すことが期待される、3次元ファイバー基材で培養したBMSCを作製し、SLEモデルマウスに投与して、SLEに伴う多臓器障害を改善させることができるかについて検討しました。

【研究成果】

SLEモデルマウスを用いた解析の結果、骨髄における自律神経(交感神経)及びシュワン細胞に関連する因子の発現の低下を認めました(図1)。交感神経障害が多臓器障害を引き起こすか検討するため、SLEモデルマウスに交感神経障害を誘導する薬剤を投与したところ、腎臓障害と皮膚炎が悪化しました。次に、神経保護作用を有する薬剤を投与したところ、骨髄における交感神経及びシュワン細胞に関連する因子の発現が改善すると同時に腎臓障害が改善しました(図2)。

そこで、神経系の再生に効果が期待される骨髄由来間葉系幹細胞(BMSC)について通常のプラスチック培養を行い、SLEモデルマウスの髄腔内に投与したところ、皮膚炎、腎臓などの多臓器障害の改善効果を認めました。さらにBMSC治療の効果を高めるため、3次元ファイバー基材で培養を行なったところ、BMSCは幹細胞性や複数の有効因子の発現を高め(図3)、皮膚炎、腎臓などの多臓器障害に対する改善効果と生存率をさらに改善することに成功しました(図4)。

【今後への期待】

本研究では、SLEに伴う多臓器障害のメカニズムの一つに、骨髄の自律神経障害が関与していることを明らかにしました。さらに、3次元ファイバー基質で培養した間葉系幹細胞(BMSC)は、幹細胞性や複数の有効因子の発現を高め、多臓器障害に対してより高い治療効果を示すことを解明しました。

BMSCを用いた治療はすでに脳梗塞や脊髄損傷などの他の疾患で始まっており、SLEに対するBMSC治療が発展していくことも期待されます。しかし、BMSCの治療効果はSLE患者の骨髄の状態や全身の炎症状態、その他培養条件などに大きく影響を受ける可能性があることから、臨床応用には今後さらなる検討が必要であると考えられます。

論文情報

論文名 Intrathecal injection of mesenchymal stromal cell cultured on 3D fiber ameliorates multiple organ damage in murine lupus (3次元ファイバー基材で培養した間葉系幹細胞の髄腔内投与は全身性エリテマトーデスモデルマウスの多臓器障害を改善させる)

著者名 齋藤悠城¹, 宮島真貴², 山本瀬菜², 三浦倫寛², 佐藤吏紗², 北愛里紗³, 井嶋翔吾⁴, 藤宮峯子¹, 千見寺(齋藤)貴子^{1,2*} (¹札幌医科大学医学部解剖学第二講座, ²北海道大学大学院保健科学院, ³札幌医科大学医学部形成外科学講座, ⁴札幌医科大学医学部口腔外科学講座 *責任著者)

雑誌名 *STEM CELLS Translational Medicine* (幹細胞の分子生物学的研究及びその橋渡し研究の国際科学雑誌)

DOI 10.1093/stcltm/szac021

公表日 2022年4月25日(水)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院保健科学研究院 教授 千見寺貴子(ちけんじたかこ)
TEL 011-706-3382 FAX 011-706-3382 メール chickenji@pop.med.hokudai.ac.jp
札幌医科大学医学部解剖学第二講座 講師 齋藤悠城(さいとうゆうき)
TEL 011-611-2111 FAX 011-618-4288 メール yuki.saito@sapmed.ac.jp

配信元

北海道大学社会共創部広報課(〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp
札幌医科大学経営企画課企画広報係(〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目)
TEL 011-611-2111 FAX 011-611-2237 メール kouhou@sapmed.ac.jp

【参考図】

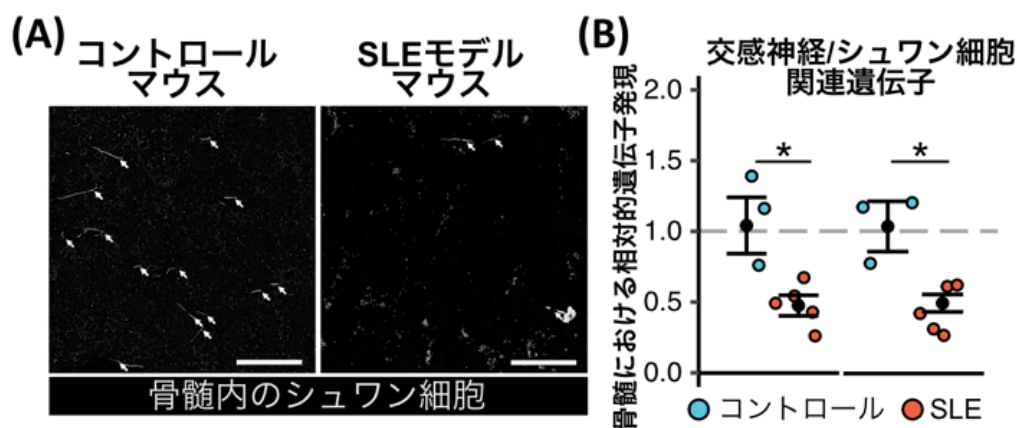


図1. SLEモデルマウスの骨髄ではシュワン細胞の数の減少(A)と交感神経やシュワン細胞に関連する遺伝子発現量が低下していた(B)。

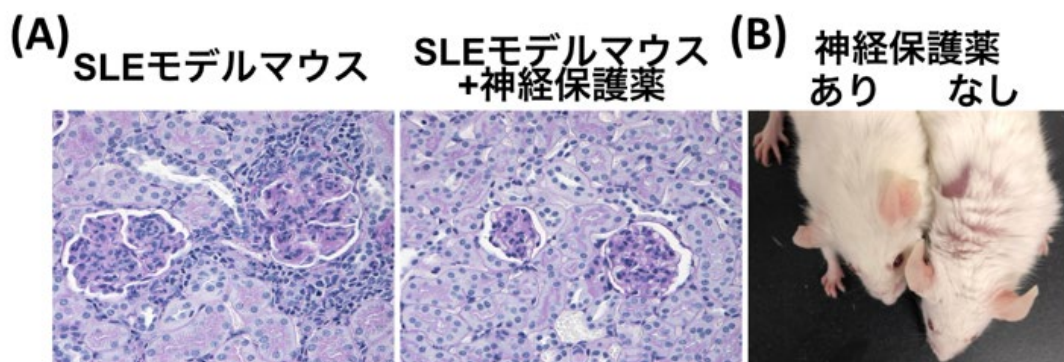


図 2. SLE モデルマウスに対する神経保護薬の投与は、腎炎 (A) 及び皮膚炎 (B) の発症を抑制した。

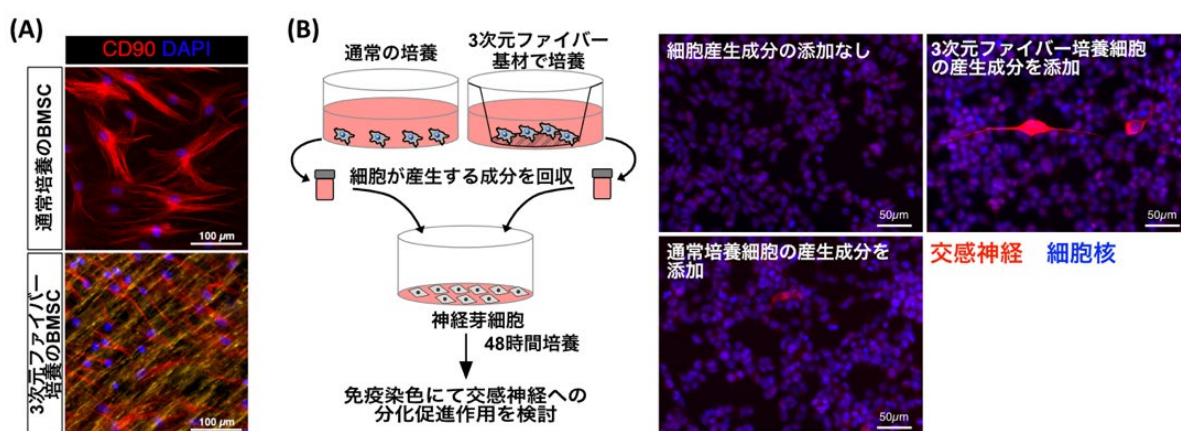


図 3. 通常培養及び 3 次元ファイバー培養後の細胞マーカーの発現及び細胞形態を評価した (A)。3 次元ファイバー培養 BMSC が産生する成分は交感神経への分化促進作用を示した (B)。

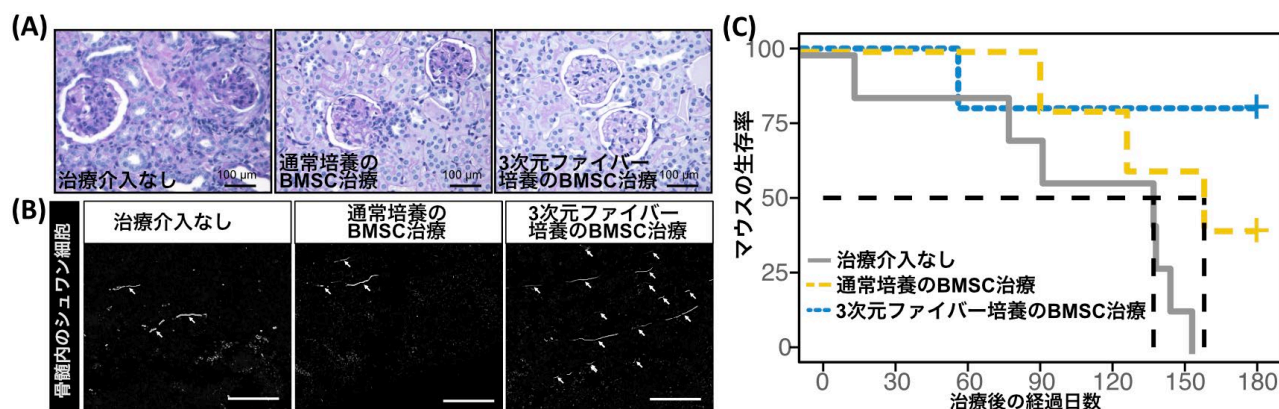


図 4. SLE モデルマウスの髄腔内に通常培養及び 3 次元ファイバー培養の BMSC を投与した結果、腎炎 (A)、骨髄神経障害 (B) が改善し、SLE モデルマウスの生存率も向上した (C)。

【用語解説】

- *1 全身性エリテマトーデス (SLE) … 自己免疫疾患の一つで、DNA-抗 DNA 抗体など免疫複合体の組織沈着によって全身性に炎症性病変を起こす疾患。皮膚や腎臓、心血管、肺など様々な臓器で炎症が起こす。

- *2 間葉系幹細胞 … 骨髄や脂肪など様々な組織に存在する細胞で、特殊な培養条件下で脂肪、骨、軟骨などに分化する細胞である。世界的に最も臨床研究が行われている細胞治療のプラットフォームであり、様々な疾患に対する新しい治療として期待されている。