



Title	Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate bone marrow aplasia related with graft-versus-host disease in experimental murine models(Digest_要約)
Author(s)	Nishi, Yukiko
Citation	Transplant Immunology, 55
Issue Date	2019-08
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/46670
Rights	

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate bone marrow aplasia related with graft-versus-host disease in experimental murine models

(脂肪組織由来間葉系幹細胞は移植片対宿主病 (GVHD) 関連骨髓不全を予防する)

氏名 西由希子 印

同種造血幹細胞移植に伴う移植片対宿主病 (GVHD; graft versus host disease) は頻度の高い合併症であるが有効な治療法が限られており、重症化して致死的になる場合もある。本研究では GVHD に対する脂肪組織由来間葉系幹細胞 (AD-MSC; adipose tissue-derived mesenchymal stem cell) の有効性、特に GVHD に伴う骨髄不全に対する予防効果に関してマウス病態モデルを用いて検討した。

方法：CB6F1 マウスをホストマウスとし、Ly5.1(CD45.1) コンジェニック C57BL/6 マウス脾臓由来の単核球をドナー細胞として移植することによって GVHD を誘導した病態モデルを作製した。AD-MSC による治療介入群 (AD-MSC 群) として C3H マウス脂肪組織から分離した AD-MSC を移植 1 日前から移植後 13 日目まで 1 日あたり 1×10^6 個、GVHD 誘発マウスに投与した。GVHD スコア、フローサイトメトリーによるリンパ球の活性化指標、病理所見、末梢血の血算、造血幹細胞コロニーアッセイにより GVHD の改善度を評価した。

結果：AD-MSC群のGVHDスコアはGVHD群と比較し有意に低値（0.79 vs. 2.4点、 $P < 0.001$ ）であった。フローサイトメトリー解析の結果、GVHD群と比較し、AD-MSC群ではドナー活性化CD8陽性T細胞割合が有意に低値であり（40.7 vs. 69.3%、 $P < 0.01$ ）、ホストB細胞の割合は有意に高値（5.6 vs. 0.46%、 $P < 0.01$ ）であり、AD-MSCによるGVHD予防効果が示唆された。病理解析ではAD-MSCにおける肝臓のリンパ球浸潤の抑制、骨髄不全の抑制を認めた。末梢血の血算測定、骨髄造血幹細胞コロニーアッセイではGVHD群に比較してAD-MSC群の白血球数と血小板数が有意に高値であり（白血球数 7741 vs. 2955 / μ L、 $P < 0.001$ 、血小板数 192000 vs. 78000 / μ L、 $P < 0.01$ ）、AD-MSC群の造血幹細胞コロニー数はGVHD群の約2.3倍と増加傾向を認めた。

考察：骨髄由来間葉系幹細胞のGVHD改善効果が種々、報告されているがAD-MSCに関する報告は未だ数少ない。本研究の結果、AD-MSCにより特にGVHD関連骨髄不全の著明な抑制効果、造血幹細胞の保護効果が認められた。AD-MSCは外

科手術時に廃棄される脂肪組織を用いて大量に培養できることから骨髄由来間葉系幹細胞よりも簡便に臨床応用出来る可能性が期待出来る。

限界：本研究で用いたGVHDモデルマウスは抗がん剤投与や放射線照射による前処置を行っておらず、骨髄破壊を免れるために骨髄不全の観察には優れているが、造血幹細胞移植治療とは病態が異なるため、今後は異なるモデルによる検討も必要である。

結論：AD-MSCはマウスモデルにおいてGVHD関連骨髄不全に対する優れた予防効果を示し、その臨床的有用性の可能性が示唆された。

追記：① AD-MSC群では、AD-MSC投与直後に約10-20%のマウスが死亡した。AD-MSCの肺塞栓が主な死因であったと考えられる。② 論文修正 P3, 2.2, 16 行目 osteocytes → chondrocytes ③ 論文修正 P7, Fig5 legend, 4 行目

AD-MSCs were apparently ~ → AD-MSCs groups were apparently ~