

一般講演 V

『マウス新生仔脳虚血再灌流障害モデルに対する臍帯血による再生治療メカニズムの解明』

—傷害組織と臍帯血細胞のサイトカイン産生プロファイルの評価—

馬場伸育¹⁾、王飛霏¹⁾、山田雪月葵¹⁾、山下竜幸¹⁾、吉井智加²⁾、
津田雅之¹⁾、藤枝幹也^{3,4)}、相良祐輔¹⁾、前田長正^{1,2,4)}

¹⁾高知大学医学部先端医療学推進センター、²⁾高知大学医学部産科婦人科学講座、
³⁾高知大学医学部小児思春期医学講座、⁴⁾高知大学医学部脳性麻痺再生医療研究センター

脳性麻痺に対する有望な治療法として臍帯血移植による再生医療が開発され、当大学において基礎および臨床研究が行われている。この治療メカニズムを解明することにより、脳性麻痺に対する新規治療としてさらに発展・確立することが期待されている。我々は新生仔脳虚血再灌流障害モデルマウスを用いた基礎的研究において、ヒト臍帯血細胞の投与により傷害脳組織から種々のケモカイン分子の産生が誘導され、組織修復や機能回復を促進する新しい脳組織環境が形成されることを報告した。本研究では、傷害組織環境における臍帯血各種細胞分画の機能をサイトカインなど液性因子の産生能から評価し、変動が認められた液性因子の脳細胞に対する作用を検討した。

生後9日齢 NOD/SCID マウスに対して、低酸素負荷と脳虚血再灌流処置により脳障害を誘導した。障害処置後3週目に脳組織を採取して組織抽出液を調製した。ヒト臍帯血単核細胞から磁気細胞分離法により CD34 陽性細胞、CD14 陽性細胞、CD45 陰性細胞を分離濃縮した。各臍帯血細胞分画の培養にマウス傷害脳組織抽出液を添加し培養上清中に分泌されたサイトカインなどヒト分泌因子の産生を Beads Array 法により定量した。

その結果、傷害脳組織環境に反応して臍帯血単核細胞は分泌因子の産生を増強させた。検討した各臍帯血細胞種において共通して発現が増強した分子として、CXCL8、IL-18、FGFb などが認められ、これら分子が臍帯血による再生医療の治療メカニズムに関与する治療効果候補因子であると考えた。

次に健常マウス脳組織から単離した脳細胞を炎症性サイトカインの存在下で培養し、ここに治療効果候補因子を添加して脳細胞の表現型変化とサイトカイン産生プロファイルを精査した。その結果、治療効果候補因子はマウスミクログリアの存在比や分化活性度を低下させる一方、ニューロン、アストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドロサイトなど脳細胞を産生源とする特定のサイトカインの産生増強効果が認められた。

脳障害に対する臍帯血細胞移植による治療メカニズムには、臍帯血に含まれる各種細胞分画が組織傷害環境に応じて分泌する液性因子が関与すると考えられる。本研究から同定した治療効果候補因子は炎症環境にある脳細胞に直接作用したことから、組織傷害環境の調節や神経ネットワークの再構築に関与して機能回復が促進される可能性が示唆された。