

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2441 号

Adipose-derived stem cells antagonize the fibrotic response of keloid-derived fibroblasts

脂肪組織由来幹細胞はケロイド線維芽細胞の線維化反応を拮抗する

温井 勇希 (ぬくい ゆうき)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

ケロイドは、コラーゲンを中心とした細胞外基質の過剰な沈着をもたらす線維化疾患である。transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )は細胞外基質の産生と線維化を促進するサイトカインであり、ケロイドの発生に関与しているとされる。一方、間葉系幹細胞は免疫応答を調整する能力を有する多能性細胞であり、その一種である脂肪組織由来幹細胞は比較的容易に採取が可能であるという利点がある。そこで、脂肪組織由来幹細胞がケロイド線維芽細胞における線維化反応を拮抗するかどうかを調べることを本研究の目的とした。

研究方法は、10ng/mLのtransforming growth factor- $\beta$ -1 (TGF- $\beta$ 1)で刺激したケロイド線維芽細胞を脂肪組織由来幹細胞と共培養した。蛍光免疫染色、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応、ウェスタンブロット法によりsmooth muscle protein 22- $\alpha$ 、type I collagen、TGF- $\beta$ 1、matrix metalloproteinase 2、SMAD2、SMAD3、platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ 、TGF- $\beta$  receptor type-1の発現を調べた。ケロイド線維芽細胞を包埋培養したコラーゲンゲル収縮試験も実施した。TGF- $\beta$ 1刺激なしの場合、初期面積の69.4  $\pm$  11.42%の収縮を示した。TGF- $\beta$ 1刺激ありでは、コラーゲンゲルの収縮を初期面積の16.0  $\pm$  8.48%に誘導し、ADSCsとの共培養では32.1  $\pm$  11.39%と有意に抑制された。

その結果、ケロイド線維芽細胞はこれらの全てを発現しており、TGF- $\beta$ 1はこれらの発現を増加させたが、脂肪組織由来幹細胞との共培養によって抑制された。また、TGF- $\beta$ 1はケロイド線維芽細胞を包埋培養したコラーゲンゲルの収縮を促進したが、これは脂肪組織由来幹細胞によって抑制された。

以上より、脂肪組織由来幹細胞はケロイド線維芽細胞のTGF- $\beta$ による線維化反応を拮抗することが示された。脂肪組織由来幹細胞はケロイドの治療手段となる可能性がある。