

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	温井勇希
論文題名	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		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】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- β (TGF- β) 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ている。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。本研究は、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目的とした。

【方法】transforming growth factor- β -1 (TGF- β 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。共培養後にケロイド線維芽細胞を回収し、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- α (SM22 α)、type I collagen (COL1)、TGF- β 1、matrix metalloproteinase 2 (MMP2)、SMAD2、SMAD3、platelet-derived growth factor receptor α (PDGFR α)、TGF- β receptor type-1 (TGF β R1) 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。

【結果】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のいずれにおいても、ケロイド線維芽細胞はSM22 α 、COL1、TGF- β 1、MMP2、SMAD2、SMAD3、PDGFR α 、TGF β R1を発現しており、TGF- β 1はこれらの発現を増加させ、脂肪組織由来幹細胞との共培養によってそれらが抑制されることが示された。また、TGF- β 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、この作用は脂肪組織由来幹細胞によって抑制された。

【考察】ケロイド発生の詳細な機序は解明されていないが、炎症反応が重要な鍵となっている。ケロイド線維芽細胞はTGF- β への感受性が高く、TGF- β はSMADシグナル伝達経路を介してコラーゲンを中心とする細胞外基質の産生を亢進させている。また、ケロイド線維芽細胞ではMMP1、MMP2をはじめとするタンパク分解酵素の活性が上昇しており、組織の再構築が亢進している。本研究結果では、脂肪組織由来幹細胞はケロイド線維芽細胞のTGF β R1の発現を低下させ、TGF- β -SMADシグナル伝達経路を阻害し、ケロイド線維芽細胞の線維化反応を拮抗することが示された。以上より、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。また、脂肪組織由来幹細胞は通常の創傷治癒過程においてケロイドの発生を抑制している可能性がある。