

研究プロジェクト 心臓外科・再生医療・間葉系幹細胞治療研究

特任研究員 常 徳華、中国広東省人民病院心臓外科医師 朱 燦基、事務補佐員 梶原 紀子

【研究プロジェクト概要】

間葉系幹細胞 (MSCs) とは、細胞増殖促進効果、抗炎症効果、血管新生促進効果などを持つサイトカイン・増殖因子を分泌し、パラクリンを介して組織を修復することが明らかにされている。MSCs の培養方法において、二次元 (2D) と三次元 (3D) を比べると、3D 培養することにより、細胞の凝集塊を形成し、より生体内に近い培養環境である三次元的な状態で細胞を増殖し、細胞の特徴を維持しながら細胞の機能を高めることが可能となる。3D 培養したヒト臍帯由来 MSCs (UCMSCs) は、骨、軟骨、脂肪への分化能が保持されている。2D 培養に比べ、3D 培養では UCMSCs の増殖が高まり、細胞から分泌された血管分泌因子 (HGF、VEGF、IL-6、IL-8) の量も増加していることが明らかとなった。In vitro 管腔形成試験において、2D 培養に比べ、3D 培養した UCMSC では血管新生の管腔面積、総延長および分枝点数が多く観察された。本研究では、高分子培養基材 Cellhesion®を用い、in vivo での 2D 培養と 3D 培養における臍帯由来間葉系幹細胞 (UCMSCs) の特性と機能について比較し、検討した。

【研究内容】

変形性関節症モデルは、マウス右後肢の内側半月板切断によって作製した。その後、生食または UCMSC (5×10^5 cells/ $50 \mu\text{L}$) を関節内に投与した。局所の炎症反応は、Day0 から Day10 にかけて右後肢の赤外線温度測定によってモニタリングした。マウスは 4 週および 8 週で安楽死させ、軟骨の変性および修復の評価のために組織学的解析を行った。

実験は 4つのグループに分けられている。Group 1 は膝関節損傷後に処置を行わない対照群 (N=6)、Group 2 は膝関節損傷後に 2D 培養の UCMSC を投与した (N=6)、Group 3 は膝関節損傷後に 3D 培養の UCMSC を投与した (N=6)、Group 4 は膝関節損傷後に生食 $10 \mu\text{L}$ を投与した (N=6) である。4 週目と 8 週目に、組織切片作製などの手法を用い、細胞の治療効果の評価を行った。

結果は、手術後、膝関節の温度をモニタリングするために、赤外線サーモグラフィーを用いた。生食群では、術後早期に軽度の温度上昇が認められ、一時的な炎症の存在が示唆された。2D および 3D 培養した UCMSC 投与群では、対照群に比べて温度の上昇が抑えられ、局所炎症の軽減が示唆された。Day10 までに、3D 群の温度はほぼ基準値に戻り、3D 培養した UCMSC の抗炎症効果が認められた。変形性関節症モデルのマウスでみられる関節の軟骨の変性が、UCMSC 投与によって抑制され、2D 培養した UCMSC と比べ、3D 培養した UCMSC の投与により、著しく抑制されることが観察された。結論：In vivo 変形性関節症モデルマウスにおいて、2D 培養した UCMSC と比較して、3D 培養した UCMSC の投与により、関節の軟骨の変性が著しく抑制されることが観察された。

【今後の展望】

これらの結果は、間葉系幹細胞の未分化能および遊走能が保持され、2D 培養では得られない大量かつ高い細胞活性が見られることから、培養基材 Cellhesion®を用いた 3D 培養 UCMSCs は、変形性

関節症など臨床応用に期待される。

【令和7年度活動実績】

<論文・著書>

英文論文

国際学術論文発表

1. Dehua Chang*, Jiaqi Wang, Shuoji Zhu, Yunchao Shentu, Yuanli Wang, Ping Zhu, Minoru Ono. Cellular Senescence and Cell Therapy in Cardiovascular Diseases. Stem Cell Research & Therapy (2025) 16:613 <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04731-6>