

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	新 村 大 輔
主 論 文 題 名				
Pretreatment of Human Mesenchymal Stem Cells with Pioglitazone Improved Efficiency of Cardiomyogenic Transdifferentiation and Cardiac Function (ヒト間葉系幹細胞のピオグリタゾンによる活性化ー心筋再生医療での役割)				
(内 容 の 要 旨)				
重症心不全患者に対する心筋再生を目指した骨髄由来間葉系幹細胞を用いた臨床試験が世界各国で行われているが、その効果は限定的である。その理由にヒト骨髄由来間葉系幹細胞の心筋誘導効率が低いことが挙げられる。PPAR-γ活性化薬のピオグリタゾン (pioglitazone : pi) が、幹細胞機能を高め心筋誘導効率を改善するのではないかとの仮説をたてた。piは糖尿病患者の予後を改善する薬剤として知られているが、本研究ではpiの心筋誘導効率改善の可能性を検証した。ヒト間葉系幹細胞にpiを前投与し、in vitroで心筋誘導効率を比較した。マウス胎仔心筋との共培養法で心筋誘導を行い、免疫蛍光染色にてヒト由来細胞のtroponin-I発現頻度を計測して心筋誘導効率を算出した。非投与群の心筋誘導効率に比して、pi投与により心筋誘導効率が有意に上昇した ($1.9\% \pm 0.2\%$ n=47 vs. $39.5\% \pm 4.7\%$ n=13, $p < .05$)。in vivoでの効果を実証するため、ヌードラット心筋梗塞モデルで研究を行った。心筋梗塞作製2週間後に無作為に対照群 (C)、pi非処理細胞投与群 (BM)、pi処理細胞投与群 (p-BM) の3群に分け、ヒト骨髄間葉系幹細胞を心筋梗塞領域近傍に移植し、移植2週間後に心臓超音波検査による左室内径短縮率および、マッソントリクロム染色による心筋梗塞領域の大きさを比較した。左室内径短縮率はBMではCに比して、有意な変化を認めなかったが ($30.3\% \pm 2.1\%$ n=17 vs. $29.2\% \pm 2.0\%$ n=15, $p = 0.69$)、p-BMではCに比して有意に改善した ($39.7\% \pm 1.6\%$ n=30 vs. $29.2\% \pm 2.0\%$ n=15, $p < .05$)。心筋梗塞領域の大きさは、p-BMではCに比して有意に改善を認めた ($11.1\% \pm 0.8\%$ n=19 vs. $15.7\% \pm 1.3\%$ n=15, $p < .05$)。免疫組織染色法を用いて、p-BMではEGFPで標識した移植した細胞が、in vivoで抗troponin I抗体、抗α-actinin抗体、抗connexin43抗体で染色され、明瞭な横紋を有した心筋に分化していることが観察された。BMでは心筋への分化が観察されなかったのに対して、p-BMでは移植した全細胞数のうち$0.077\% \pm 0.041\%$が心筋に分化していることが観察された。 今回の検討では、pi前処理された骨髄間葉系幹細胞によりin vitro, in vivo双方での心筋誘導効率の改善およびin vivoでの心機能改善、心筋梗塞領域の縮小、心筋細胞への分化が観察された。piは実臨床で安全性が確認されており、臨床応用に対する障壁も少ない。piにより処理された骨髄間葉系幹細胞の移植治療は、今後の心筋再生医療の細胞治療法の一つとして有用となり得ると考えられた。				