

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 2 日現在

機関番号：32202

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15650

研究課題名（和文）創傷治癒における骨髄由来幹細胞の機能の解明と再生医療への応用

研究課題名（英文）Function of bone marrow derived stem cells in wound healing process

研究代表者

吉村 浩太郎（Yoshimura, Kotaro）

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：60210762

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：GFPマウスとの混合移植モデルを使った研究によって、脂肪組織内の創傷治癒において、脂肪細胞はおもに脂肪幹細胞に由来するが、血管内皮細胞は約半数を骨髄に由来することが明らかになった。同所の幹細胞と骨髄由来の幹細胞がそれぞれの役割を分担して、協調することによって、傷害の修復が起こること、その過程において、それぞれの組織からの傷害因子や細胞死因子による幹細胞の活性化機構と、その後の一連の創傷治癒メカニズムの一端が明らかになった。

研究成果の概要（英文）：Ourin vivo experiment using fat grafting between GFP and wild type mice revealed that most of regenerated adipocytes are from adipose resident stem cells, but a half of vascular endothelial cells are derive from bone marrow stem cells. Both stem cells collaborate in the wound healing process and execute their own roles contributing to the completion of healing and remodeling.

研究分野：形成外科学

キーワード：再生医学 骨髄 幹細胞

1. 研究開始当初の背景

生理的な、もしくは突発的な細胞死においても、組織に存在する幹細胞が活性化され、死細胞を新生細胞で置換することが知られている。しかし、組織にある一定以上の傷害が起こると、骨髄からの炎症細胞が浸潤し、炎症とともに創傷治癒が起こる。創傷治癒において骨髄由来細胞の関与があることは分かっているが、その関与する細胞種、それぞれの機能、どのような仲介物質を通して骨髄に伝達されるのか、どのようなメカニズムでそれらの細胞は傷害部位に集積するのか、など、そのメカニズムは未解明のことが多い。

【着想に至った経緯】 我々は、組織障害時の創傷治癒の研究を長年行ってきた中で、脂肪組織の傷害後のリモデリングにおいて、脂肪幹細胞が関与するだけでなく、予想以上に多くの骨髄由来の幹細胞が一連の創傷治癒の過程の中で、毛細血管新生をはじめ、様々な仕事をしていることが認められた。すなわち、骨髄由来細胞の関与はこれまで過小評価されていたことを意味する。骨髄由来幹細胞の活性化(Activation)、動員(Mobilization)、集積(Homing)、機能(Functioning)のそれぞれの過程を操縦し、それらを治療目的で利用するができれば、これまで考えられた以上の大きな効果が幅広い治療目的で得られると考え、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究は、皮膚、皮下組織などの生理的(ターンオーバー)もしくは事後的組織修復において、骨髄由来幹(前駆)細胞がどのように関与し、機能するのか、骨髄由来幹細胞の活性化と動員はどのようなメカニズムによって行われるのか、を明らかにすることを第一の目的としている。またその知見に基づき、骨髄由来幹細胞を遠隔操縦する方法を確立し、血管新生、創傷治癒、組織再生などの治療目的に利用する再生誘導療法(幹細胞遠隔操縦療法)を開発することを第二の目的とする。

3. 研究の方法

(1) GFP 骨髄移植モデルを使った組織修復モデルの解析

GFP マウスから骨髄細胞を放射線照射マウスに移植すると、骨髄細胞は GFP 蛍光を発して同定できるようになる。この動物を使って、さまざまな組織傷害・修復モデルを作成し、その創傷治癒過程における骨髄由来細胞の関与を詳細に分析する。

(2) 組織傷害後の末梢血内仲介物質の分析

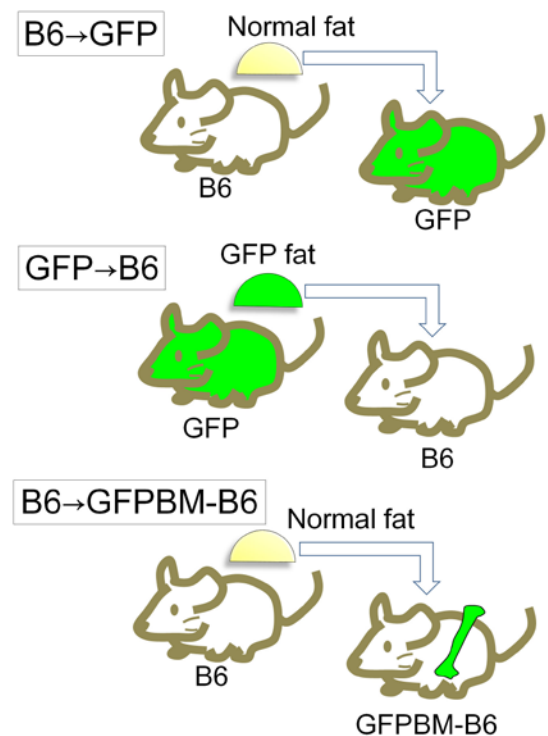
組織傷害モデルにおいて、傷害後、経時的に末梢血を分析し、仲介因子候補の血中内動態を調べる。

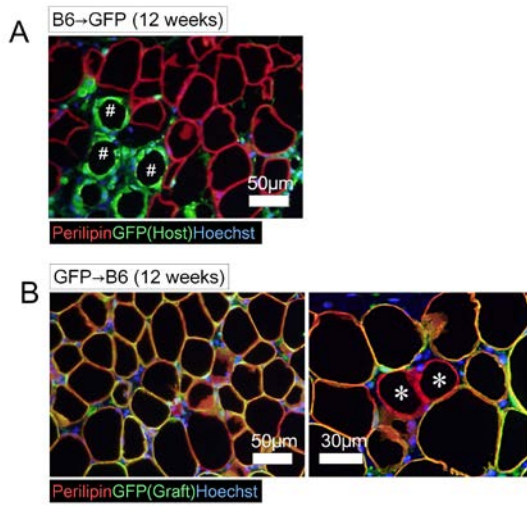
(3) 仲介物質による循環内被動員細胞の分析

各仲介候補物質を実験的に静注し、その後の末梢血内の有核細胞を調べて、どのような骨髄由来幹細胞が動員されたかを調べる。それらがどのような受容体を発現しているのかも調べる。

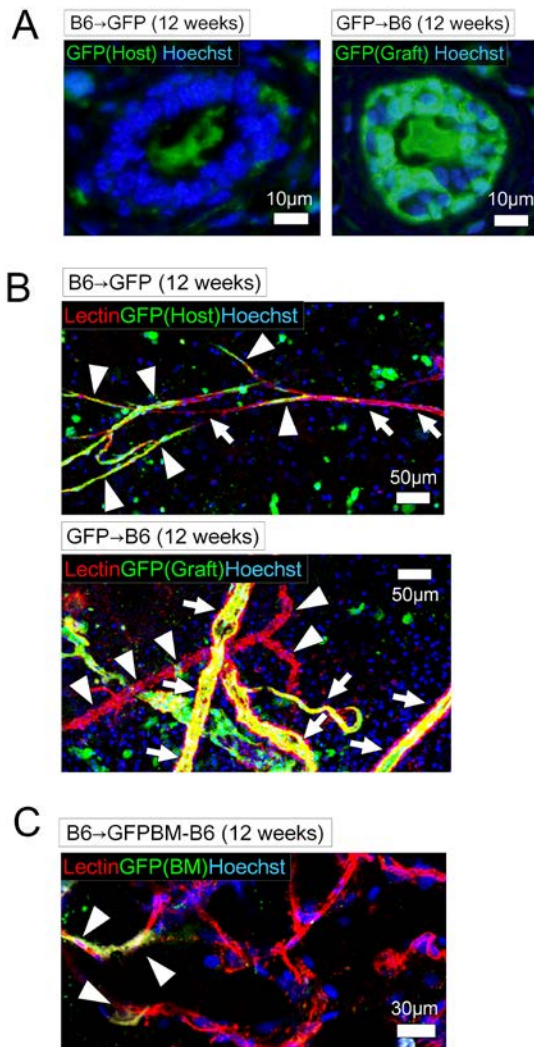
4. 研究成果

GFP マウスとの混合移植モデルを使った研究によって、脂肪組織内の創傷治癒において、脂肪細胞はおもに脂肪幹細胞に由来するが、血管内皮細胞は約半数を骨髄に由来することが明らかになった。局所の幹細胞と骨髄由来の幹細胞がそれぞれの役割を分担して、協調することによって、傷害の修復が起こること、その過程において、それぞれの組織からの傷害因子や細胞死因子による幹細胞の活性化機構と、その後の一連の創傷治癒メカニズムの一端が明らかになった。

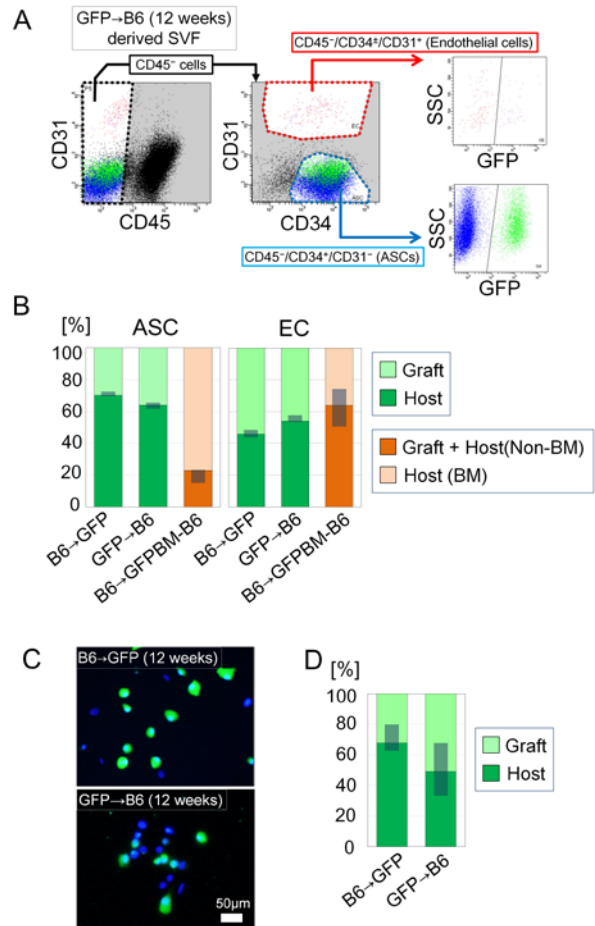




脂肪再生後のドナーとホスト由来細胞の貢献を免疫染色で明らかにした。

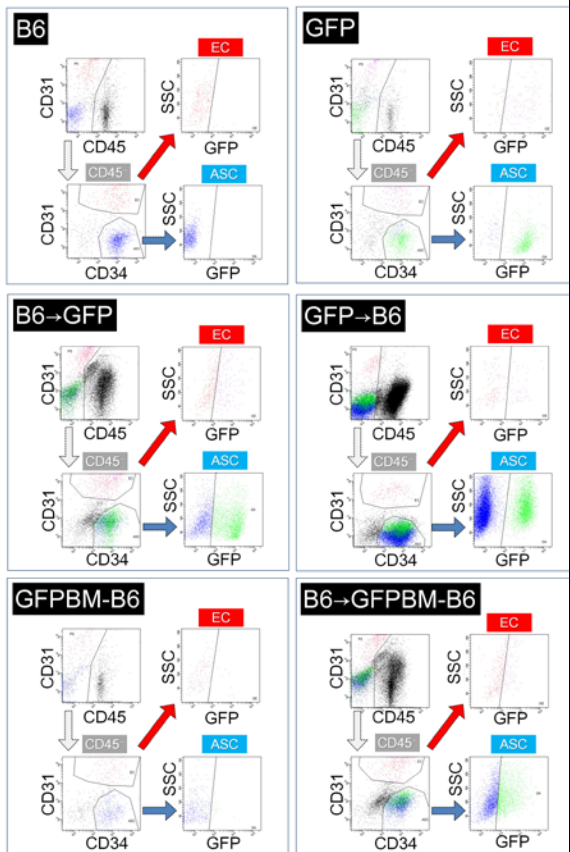


血管平滑筋は主にドナー由来であるが、内皮細胞は、ホスト由来も多く、キメラ血管を呈している。



骨髓由来細胞と局所由来細胞の貢献度の割合の比較ほか

骨髓由来細胞の貢献度がとくに血管再生において非常に大きいことが明らかにされた。



名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年月日：
 国内外の別：

〔その他〕
 ホームページ等

6. 研究組織
 (1) 研究代表者
 吉村浩太郎 (YOSHIMURA, Kotaro)
 自治医科大学 医学部・教授
 研究者番号：60210762

FACS で詳細に骨髄由来細胞の貢献度を定量することが可能であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 1 件)

Doi K, Ogata F, Eto H, Kato H, Kuno S, Kinoshita K, Kanayama K, Feng J, Manabe I, Yoshimura K. Differential contributions of graft- and host-derived cells in tissue regeneration/remodeling after fat grafting. *Plast Reconstr Surg* 135:1607-1617, 2015.

〔学会発表〕 (計 0 件)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)