

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09486

研究課題名（和文）スフェロイド型脂肪由来幹細胞による関節炎抑制メカニズムの解明

研究課題名（英文）The mechanism of anti-inflammatory effect for inflammatory arthritis by spheroid-type adipose-derived stem cells

研究代表者

岡野 匡志（Okano, Tadashi）

大阪公立大学・大学院医学研究科・病院講師

研究者番号：50754826

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：脂肪由来幹細胞は同種脂肪細胞より幹細胞を分離培養したものであり、抗炎症効果および組織修復能があると報告されている。関節リウマチなどの慢性関節炎疾患における不可逆的な関節破壊を抑制するため、最近では特定の炎症性サイトカインをターゲットにした生物学的製剤の全身投与による治療が行われるが、副作用や合併症があるために使用できない患者も多く存在する。これらの観点から、試薬の局所投与にて比較的安全に高い関節炎の抑制効果を得られる方法が実臨床においては重要である。今回我々は脂肪由来幹細胞の抗炎症作用に着目し、関節炎モデルにおける最も抗炎症効果の高い形態はスフェロイドであることが確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は関節局所へ脂肪由来幹細胞をある程度の期間留置させる事が重要と考え、細胞塊であるスフェロイドを使用することでその有効性がさらに高まる可能性について検証した。脂肪由来幹細胞は細胞レベルでも抗炎症効果があるが、スフェロイド型にすることでより抗炎症作用が確認された。今後、関節リウマチなどの関節炎に対する新たな臨床応用に繋げ、患者のQOL向上に貢献できる可能性があると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Adipose-derived stem cells are stem cells separated and cultured from allogeneic adipocytes, and are reported to have anti-inflammatory effects and tissue repair ability.

In order to suppress irreversible joint destruction in chronic arthritic diseases such as rheumatoid arthritis, recent treatment with systemic administration of biologics targeting specific inflammatory cytokines has been performed, but there are side effects and complications. There are many patients who cannot use from these points of view, it is important to find a useful method that can relatively safely obtain a high inhibitory effect on arthritis by local administration in clinical practice.

In this study, we focused on the anti-inflammatory effects of adipose-derived stem cells, and confirmed that spheroids shape of adipose-derived stem cells are the most effective form in arthritis models.

研究分野：関節炎

キーワード：脂肪由来幹細胞 関節リウマチ 抗炎症作用 組織修復 関節炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脂肪由来幹細胞は同種脂肪細胞より幹細胞を分離培養したものであり、抗炎症効果および組織修復能があると報告されている。関節リウマチなどの慢性関節炎疾患における不可逆的な関節破壊を抑制するため、最近では特定の炎症性サイトカインをターゲットにした生物学的製剤の全身投与による治療が行われるが、副作用や合併症があるために使用できない患者も多く存在する。これらの観点から、試薬の局所投与にて比較的安全に高い関節炎の抑制効果を得られる方法が実臨床においては重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脂肪由来幹細胞の関節内局所投与の慢性関節炎に対する有効性ならびに安全性、そして抗炎症作用の分子細胞学的な探索を行う事を目的とした。

3. 研究の方法

各種 ADSC のヒト炎症性滑膜細胞への抗炎症能を検証するために、精製した ADSC 単一細胞もしくは各種スフェロイドがリウマチ患者から採取した滑膜を isolation したヒト滑膜細胞に対する影響を確認する。(各 ADSC 治療群と無治療群で比較する。)

滑膜細胞の遊走能を評価するために Migration Assay を実施した。血清飢餓環境で培養された炎症性滑膜細胞が、血清環境へ遊走する数が、各種 ADSC 細胞によってどれだけ抑制されるかを確認する。

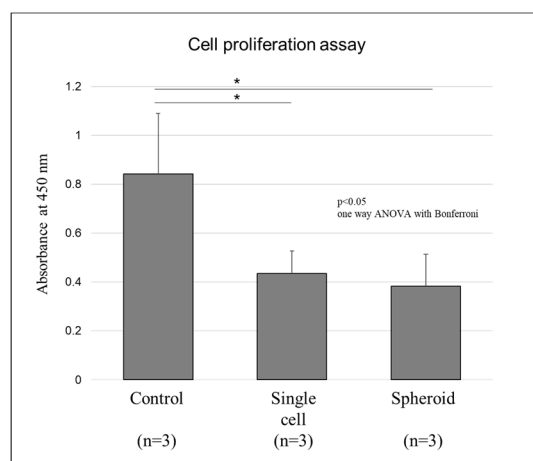
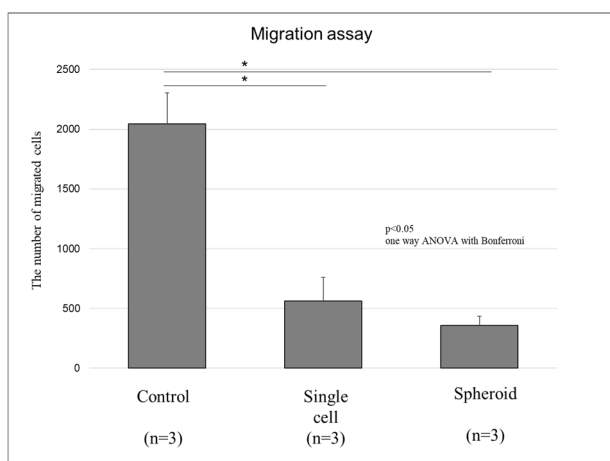
各種 ADSC と滑膜細胞の共培養下において滑膜細胞の増殖能を評価するために cell counting kit 8 を用いて MTT Assay を実施する。

関節炎治療に関連する遺伝子の発現を PCR にて検証する。ADSC 単一細胞及び、各種スフェロイドとヒト滑膜細胞の共培養下におけるヒト滑膜から発現する炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-6 など)の遺伝子の確認を行う(治療環境下での解析)。

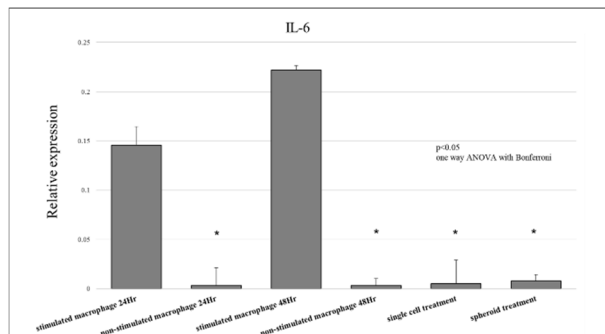
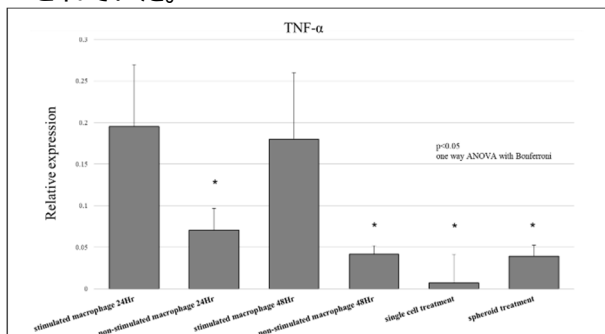
4. 研究成果

Migration Assay ではコントロールと比較して ADSC は単一細胞およびスフェロイドいずれも抑制されており、炎症性滑膜細胞の遊走をしっかりと抑制していた。

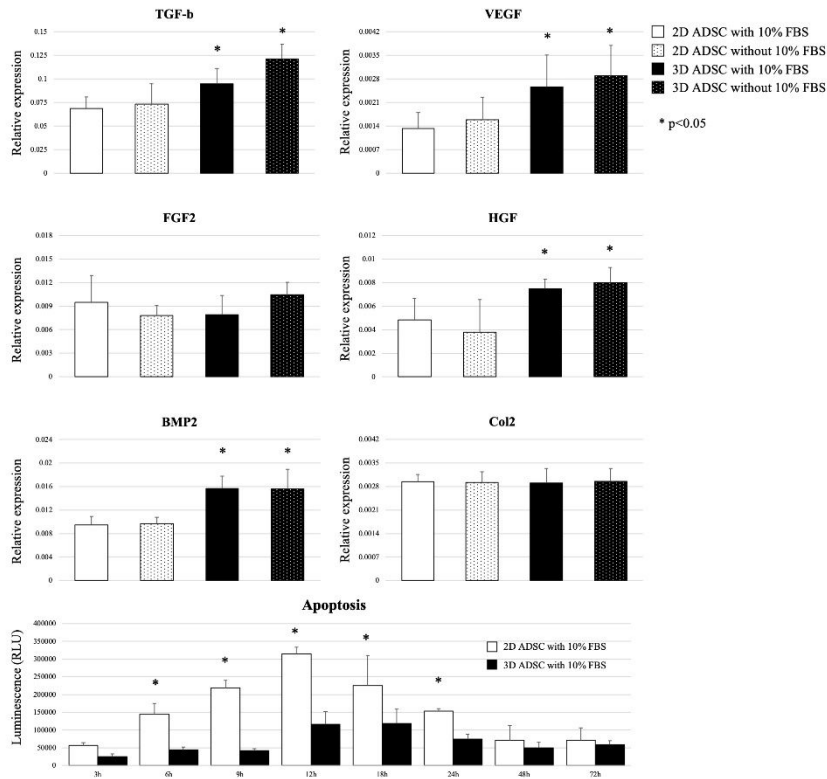
Cell proliferation assay においても、ADSC は単一細胞およびスフェロイドいずれも抑制されていた。



TNF- α および IL-6 の発現については、ADSC は単一細胞およびスフェロイドいずれも抑制されていた。



さらに、TGF- β ・VEGF・HGF・BMP-2 の発現は単一細胞よりもスフェロイドで発現が亢進しており、アポトーシススフェロイドでより抑制されていた。



我々は関節局所へ脂肪由来幹細胞をある程度の期間留置させる事が重要と考え、細胞塊であるスフェロイドを使用することでその有効性がさらに高まる可能性について検証した。脂肪由来幹細胞は細胞レベルでも抗炎症効果があるが、スフェロイド型にすることでより抗炎症作用が確認された。今後、関節リウマチなどの関節炎に対する新たな臨床応用に繋げ、患者のQOL向上に貢献できる可能性があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	折田 久美 (Orita Kumi) (40748597)	大阪公立大学・大学院医学研究科・博士研究員 (24405)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関