

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：82502

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K23006

研究課題名（和文）胎盤組織由来間葉系幹細胞を用いた放射線皮膚潰瘍予防への試み

研究課題名（英文）A New Strategy for Prevention of Chronic Radiation Ulcer Using Placental Mesenchymal Stem Cells

研究代表者

西條 広人 (Saijo, Hiroto)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学研究所 被ばく医療部・医長

研究者番号：40882460

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではヒト胎盤組織由来間葉系幹細胞の放射線皮膚障害緩和効果を検証するために、放射線照射後のラット背側に皮膚全層欠損創を作成し、擬似的な放射線皮膚障害モデルとしヒト胎盤組織由来間葉系幹細胞の局所投与を行った。その結果、投与群では創面積の縮小傾向がみられたものの、非投与群と投与群で照射から15日目の創面積縮小率に明らかな有意差はなかった。しかし投与群では非投与群に比して良好な肉芽組織が形成されており、ヒト胎盤組織由来間葉系幹細胞の局所投与は治癒後の創部瘢痕の質の改善につながる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高線量の放射線照射を受けた皮膚は萎縮・硬化し、照射から数年あるいは数十年が経過してから潰瘍化することがあるが、潰瘍はしばしば深く、骨髄炎や悪性腫瘍を生じることがある。重度の放射線皮膚潰瘍に対する治療は、潰瘍部だけでなく周囲組織を広範に切除し、非照射部位から血行の良い組織を移植する大掛かりな手術が必要となり大変難しい。本研究によりヒト胎盤組織由来間葉系幹細胞の投与が創部の肉芽組織の良好な形成を促進する可能性が示唆され、新たな放射線皮膚障害の治療戦略の開発につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, human Amniotic Mesenchymal Stromal Cells (hAMMSC) were topically administered to a rat dorsal wound after 20Gy irradiation to verify the efficacy of hAMMSC in alleviating radiation skin injury. As a result, although the treated group showed a tendency of wound area reduction, there was no significant difference in the wound area reduction rate between the non-treated group and hAMMSC treated group on the 15th day after irradiation. However, the treated group showed better granulation tissue formation than the non-treated group, suggesting that local administration of hAMMSC may improve the quality of post-healing radiation wound scars.

研究分野：形成外科、放射線皮膚障害

キーワード：放射線皮膚障害 間葉系幹細胞

1. 研究開始当初の背景

重度の放射線潰瘍の治療においては、周囲の放射線照射の影響部位も含めて広範に切除を行い、組織欠損部を非照射部位の血流の良い組織移植によって再建する必要があるが、このような手術は切除範囲が広範囲になるなど患者自身の負担が大きいだけでなく、術者にも顕微鏡下での微小血管吻合などの複雑な手技が求められる。放射線照射により生じる組織障害をより簡単に治療するための新たな試みとして、細胞増殖因子や幹細胞を用いた治療法が開発されつつあるが我々はその中でも胎盤組織由来の間葉系幹細胞に注目した。ヒト胎盤組織由来間葉系幹細胞(human Amniotic Membrane Mesenchymal Stem Cells: hAMMSC)は Paracrine effect により損傷した組織の治癒を促進し、マウスモデルでは hAMMSC の筋肉注射が骨髄組織再生によって造血能回復を促進することで急性放射線障害に対して緩和効果を示し、全死亡率を低下させたことが報告されている (Pinzur L, et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018)。hAMMSC は再生医療製剤として重症下肢虚血や急性放射線障害に対して海外ですでに臨床試験が開始されているが、放射線皮膚障害に対する効果については未だ報告がない。

2. 研究の目的

hAMMSC はすでにマウスモデルにおいて骨髄組織の再生など急性放射線障害の緩和効果が示されているが、この hAMMSC を慢性放射線潰瘍の治癒促進に用いることはできないか、というのが本研究の「問い」である。本研究の目的は、難治性の慢性放射線皮膚潰瘍に対してより簡便な治療法を開発することである。本研究により hAMMSC の投与が慢性放射線皮膚潰瘍の治癒促進に効果的であると証明できれば、従来の侵襲的な外科治療の機会を減らすことができる。

3. 研究の方法

SD ラットの背部皮膚に X 線 20Gy を照射し、照射翌日に背部の X 線照射部位に直径 1.5cm の皮膚全層欠損創を、脊椎をはさんで 1 つずつ 1 匹につき 2 つの創を作成し、放射線潰瘍モデルを作成する。照射するラットの匹数は以下の通りである(表 1)。Mesenchymal Stem Cell Growth Medium (Lonza)と Primate ES Cell Medium の混合培地で培養した Amniotic Mesenchymal Stromal Cells (ScienCell Research Laboratories)を潰瘍モデルの中央および総周囲の 5 箇所計 1.0×10^6 cells/wound 投与し、照射後 15 日目まで創傷面積の経時的な変化を記録し、創部の病理組織学的検討を行う。

表 1) ラット使用数

	動物数(系統)
	SD ラット 6 週齢
対照群 (非照射)	3
X 線 20Gy	3
X 線 20Gy + 治療群	3

4. 研究成果

各群 3 匹ずつ(潰瘍モデル 6 つずつ)で検証を行った結果、X 線 20Gy 照射群で 1 匹、X 線照射後 8 日目で死亡が確認された。高度の下痢をきたしており、背部からの X 線照射に伴う消化管障害が原因と思われる。照射後 15 日まで生存したラットについて創部の解析を行った。照射後 15 日の各群の代表的な写真を図に示す(図 1)。X 線を照射していない対照群では皮膚の全層欠損創はほぼ治癒しているのに対して、X 線 20Gy 照射した群は治癒の遷延がみられた。20Gy 照射群では全体的に創部が乾燥傾向で痂皮の付着および浮腫状の肉芽組織で覆われていたのに対して、20Gy 照射 + hAMMSC 投与群では赤色の良好な肉

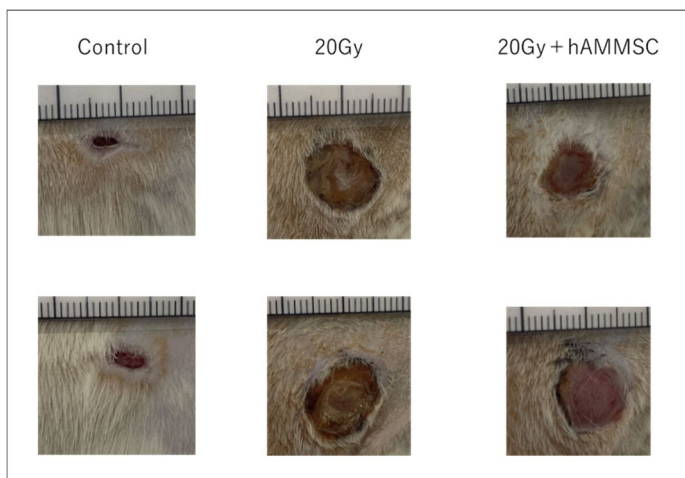


図 1：照射後 15 日目の各群の創部の状態

芽組織が観察された。しかし創傷面積の減少率では 20Gy 照射群と 20Gy 照射 + hAMMSC 投与群に有意差は認めなかった(図 2)。

これらの結果から hAMMSC のラット放射線潰瘍モデルへの投与は、総面積の縮小率には影響を及ぼさなかったものの、治癒後の創部の肉芽組織や瘢痕の質を改善する可能性があり、現在各群の病理組織学的差異について解析中である。また実験モデルの限界として、背部からの X 線照射が腸管障害などのラットの全身状態に影響を及ぼした可能性があり、より皮膚障害に限定して放射線障害を再現可能な動物モデルの作成が必要である。

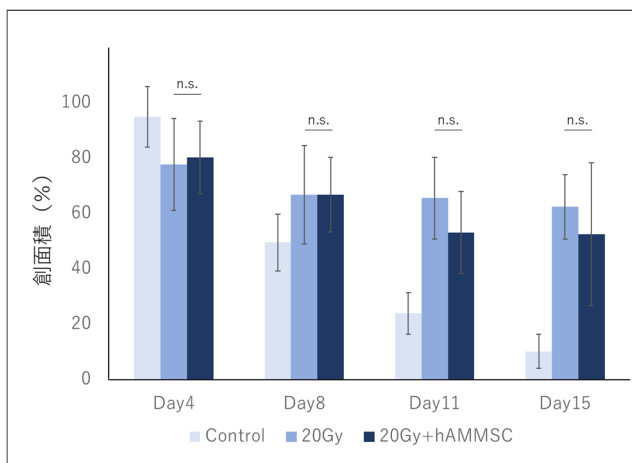


図 2 : 照射後 15 日目の各群の創面積縮小率

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------