

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K17892

研究課題名(和文) 未熟児網膜症の予防・治療に対する高純度間葉系幹細胞の有効性に関する研究

研究課題名(英文) Study on the efficacy of Rapidly Expanding Clone/Cell for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity

研究代表者

吾郷 真子 (Ago, Mako)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・助教

研究者番号：60795243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：平面標本において、高濃度酸素群ではROP所見はあったものの、MSC・REC投与群ともに無治療群と比較しROP所見の明らかな改善は得られなかった。MSC・REC投与群の方が無治療群より無血管野が広い(ROP所見が悪い)場合もあったが、実験によって無血管野の広さが異なるなどROP所見に変動があり、同一実験であっても個体によってROP所見に差があることもあった。ROPに対するRECの有効性について、今回の研究結果からはREC単独投与では予防効果・治療効果とも得難いと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

未熟児網膜症は早産児の合併症のひとつで、進行すると網膜剥離となり失明する。現在、光凝固治療等があるが治療の合併症が存在する。より安全で有効な治療法を求めて、未熟児網膜症に対する高純度間葉系幹細胞(REC)の効果を検討した。RECの持つ高増殖能・高分化能によって網膜組織が修復され、未熟児網膜症を改善または予防できる効果を期待したが、今回その有効性を示すことはできなかった。

研究成果の概要(英文)：On the whole-mounted retina, although ROP findings were demonstrated in the hyperoxia group, there was no significant improvement in the ROP findings in either the MSC or REC group compared to the no-treatment group. In some cases, the MSC or REC group had a wider avascular area (worse ROP findings) than the no treatment group, but the ROP findings were variable, with different avascular areas in different experiments, and there were also differences in ROP findings among individuals even in the same experiment. These results suggest that RECs alone may not be effective in preventing or treating ROP.

研究分野：新生児

キーワード：未熟児網膜症 高純度間葉系幹細胞

1. 研究開始当初の背景

日本の未熟児の救命率は向上しているが、在胎週数が短いほど合併症・後遺症が高率である。合併症のひとつである未熟児網膜症 (ROP) は、進行すると視覚障害を生じる。早産では網膜の血管伸展が完了しないまま出生し、子宮内よりも高濃度酸素下におかれることで血管内皮増殖因子 (VEGF) の産生が抑制されて網膜周辺部は無血管野となる。しかし、その後網膜は虚血状態となって VEGF が産生され、新生血管が形成される。ROP は異常な新生血管形成により発症し、重症化すると失明に至る。高濃度酸素投与を行った症例、在胎週数のより短い症例ほど ROP 発症リスクが上昇する。ROP の治療は、光凝固治療、冷凍凝固治療が行われる。進行例には硝子体手術、抗 VEGF 療法が行われる。急性期治療が奏功しても、強度近視や網膜剥離など晚期合併症の危険がある。ROP の確実な予防法は存在しない。

糖尿病網膜症動物モデルでは間葉系幹細胞 (MSC) による網膜修復の有効性が示されつつある。我々が単離した高純度間葉系幹細胞 (REC、フローサイトメトリーで CD271 と CD90 陽性の分画に存在する細胞を single cell sorting して増殖してきた細胞) は、抗炎症作用および組織修復機能が一定で肺塞栓などの有害事象がないため、ROP の有効かつ安全な治療となる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ROP に対する REC を用いた治療法・予防法の開発を目標に、REC の用いた ROP 治療は有害事象がなく、治療効果が高いことを確認すること。

3. 研究の方法

ROP モデルラット (新生児ラットを高濃度酸素環境下で生育し、ROP を発症する) に、ヒト骨髄由来の MSC、REC を投与し、網膜組織を用いて ROP の評価を行う。

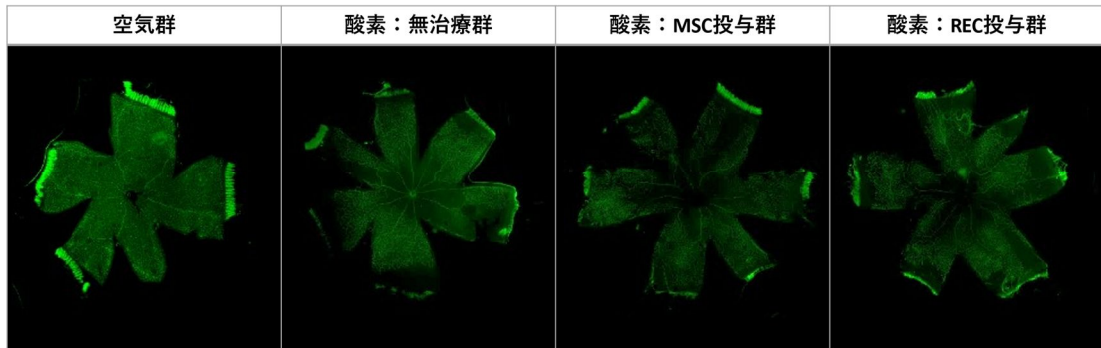
出生したラットを高濃度酸素下で飼育し、日齢 4 に頸静脈から 1.0×10^5 個/50 μ L PBS に調整した MSC または REC を投与する。そのまま日齢 14 まで高濃度酸素下での飼育を継続した後、通常の室内環境で飼育する。日齢 17 に解剖し、網膜を摘出して平面標本作製する。蛍光免疫染色で網膜血管を染色し、網膜血管の進展状況や形態から ROP の有無について評価する。MSC を投与した群、REC を投与した群の他、PBS のみを投与した無治療群と通常の室内環境で飼育した空気群を設定し、比較する。

臨床の現場では眼底検査で網膜の全体を観察しており、平面標本を用いて全体像を評価すること第一に行った。

4. 研究成果

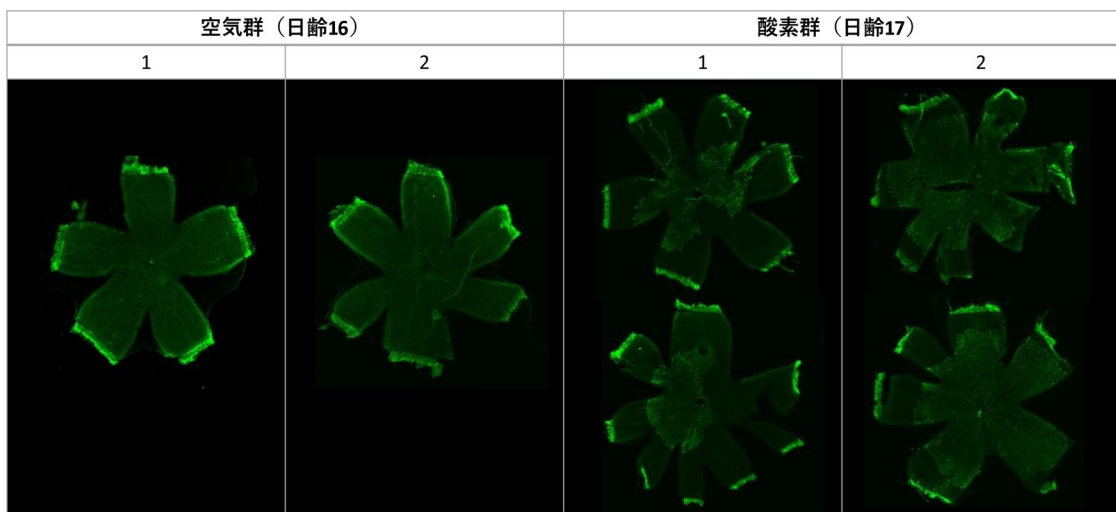
平面標本において、高濃度酸素群では ROP 所見はあったものの、MSC・REC 投与群ともに無治療群に比較し ROP 所見の明らかな改善は得られなかった。MSC・REC 投与群の方が無治療群より無血管野が広い (ROP 所見が悪い) 場合もあったが (図 1)、実験によって無血管野の広さが異なるなど ROP 所見に変動があり、同一実験であっても個体によって ROP 所見に差があることもあった (図 2)。酸素濃度の条件を変えて検討したが、同様の結果であった。ROP に対する REC の有効性について、今回の研究結果からは、REC 単独投与では当初期待した ROP の予防効果・治療効果とも得難いと考えられた。

投与経路の変更について、抗 VEGF 薬のように REC の眼内投与も考えたが、日齢 4 ラットは開眼しておらず眼内投与は現実的でなかった。



【図1】ROP に対する MSC・REC の単独投与の結果

日齢 5 に MSC・REC それぞれ 1.5×10^5 個を静脈内投与したもの。日齢 14 に平面標本作成し Isolectin B4-FITC で網膜血管を染色。酸素群では無血管野があるが、無治療群と MSC・REC 投与群との差を指摘できない。



【図2】ROP の個体差

Isolectin B4-FITC で網膜血管を染色。

空気群は片眼のみ。酸素群は両眼。酸素群 1 は酸素群 2 より周辺部の無血管野が広い。

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