

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18253

研究課題名（和文）慢性虚血性疼痛に関わる神経可塑性の分子機構解明と疼痛軽減治療への応用

研究課題名（英文）Elucidation of mechanism of neuroplasticity related with pain-relief by transplanting endothelial progenitor cells to treat critical limb ischemia

研究代表者

安藤 えりか (Andou, Erika)

順天堂大学・医学部・非常勤助手

研究者番号：50723384

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、慢性下肢虚血の治療として血管内皮前駆細胞を含む細胞移植をした際に起こる疼痛軽減作用とそれに伴う神経可塑性のメカニズムを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまで科学的エビデンスが乏しかった重症下肢虚血治療としての血管内皮細胞移植時に副次的に起こる疼痛軽減作用と神経可塑性について作用メカニズムを解明した。これにより、新たな治療法の開発に発展することが考えられることから、学術的、社会的意義が高いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Our study elucidated mechanism of mechanism of neuroplasticity related with pain-relief by transplanting endothelial progenitor cells to treat critical limb ischemia.

研究分野：再生医療

キーワード：再生医療 重症下肢虚血

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

近年、重症下肢虚血の治療法として、細胞移植による血管再生療法が開発された。その中で、患者のQOL低下を誘発する疼痛に関して、細胞移植直後が軽減されるという報告が多くあったが、メカニズムが不明であった。

末梢血単核球生体外増幅培養法

- **血管内皮前駆細胞 (Endothelial progenitor cell; EPC)**
 - ① 成人体内においても血管再生能を有する幹細胞 (Asahara *et al.* (1997))。
 - ② 虚血性疾患に対するEPC移植の有効性と安全性が報告されている。
 - ③ 加齢や疾患により血管再生能が低下する。
- **末梢血単核球無血清条件下生体外増幅培養法 (Mono nuclear cells Quality and Quantity Culture;MNC-QQc)**
 - ① 血管再生能を有する細胞集団を増幅させる培養法 (Masuda *et al.*(2013))。
 - ② MNC-QQc細胞は、通常のMNCsの30倍の血管再生能を有する。
 - ③ 実用化にむけての臨床研究を実施している。



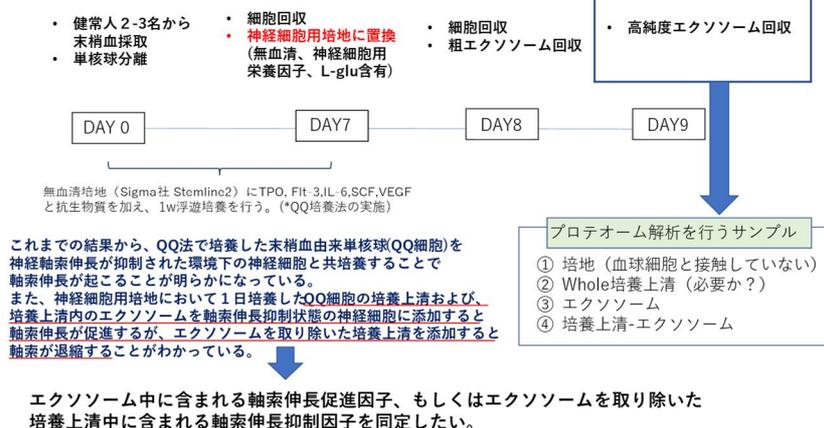
2. 研究の目的

本研究では、これまで確立されていない細胞移植後の疼痛軽減メカニズムの解明を目的としている。

3. 研究の方法

重症下肢虚血動物モデルを作成し、対照群、細胞移植群共に脊髄を採取し、ウエスタンブロット法やELISA法を用いて痛み関連因子、炎症性マーカーなどの発現を確認した。

培養上清及びエクソソームのプロテオーム解析



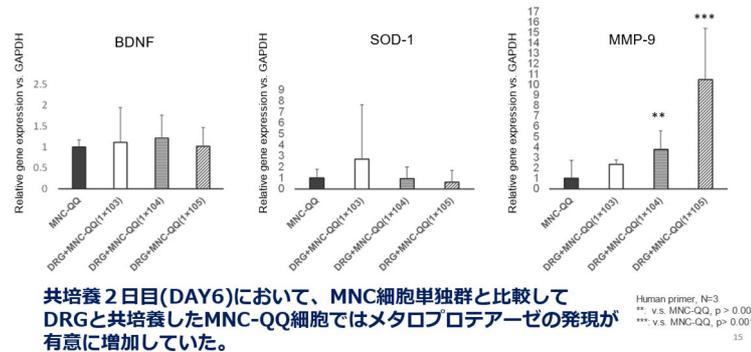
これまでの結果から、QQ法で培養した末梢血由来単核球(QQ細胞)を神経軸索伸長が抑制された環境下の神経細胞と共培養することで軸索伸長が起こることが明らかになっている。
また、神経細胞用培地において1日培養したQQ細胞の培養上清および、培養上清内のエクソソームを軸索伸長抑制状態の神経細胞に添加すると軸索伸長が促進するが、エクソソームを取り除いた培養上清を添加すると軸索が退縮することがわかっている。

エクソソーム中に含まれる軸索伸長促進因子、もしくはエクソソームを取り除いた培養上清中に含まれる軸索伸長抑制因子を同定したい。

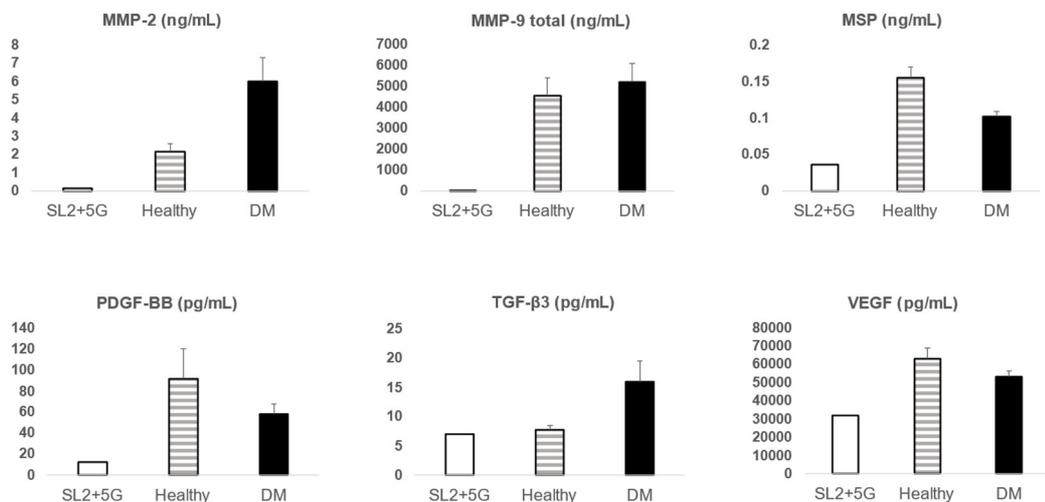
4. 研究成果

本研究により、重症下肢虚血患者の治療に対する細胞移植時に副次的に起こる疼痛軽減作用については、メカニズムが不明であったが、炎症マーカーの変化などから、細胞移植によって疼痛軽減が起きることが明らかとなった。

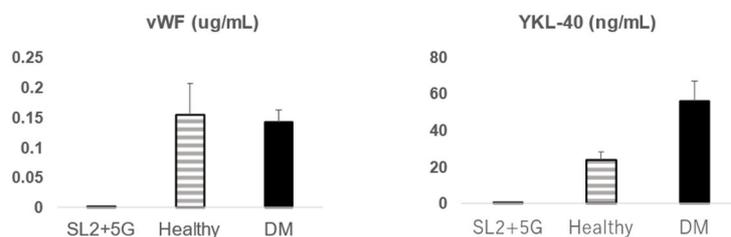
結果 (Real time-PCR②)



Secreted proteins in MNCQQ cell supernatant



Secreted proteins in MNCQQ cell supernatant



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