

論文内容要旨

論文題名 : Intrapancreatic injection of human bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells alleviates hyperglycemia and modulates the macrophage state in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice

ヒト骨髄由来間葉系幹細胞膵内投与は、ストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病マウスの高血糖を緩和し、マクロファージの状態を調節する

PLOS ONE 12(10):e0186637 2017 年

生理系生理学 (生体調節機能学分野) 村井 謙允

背景と目的

1 型糖尿病 (T1DM) は膵島の破壊により高血糖をきたす病態である。患者はインスリン投与が不可欠であり、臓器移植以外に根治療法はない。それ故、病態の進行を遅らせ、膵臓機能を回復させる新たな方法が求められている。ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (hBMSCs) は、組織の分化誘導や免疫調節作用が報告され、様々な炎症性疾患で有用性を認めている。本研究はストレプトゾトシン (STZ) 誘発 T1DM モデルマウスを用いて hBMSCs を静脈内および膵臓内に投与し、有用性を比較した。さらに、hBMSCs の臓器内分布やマクロファージ (MΦ) に対する作用を明らかにした。

方法

T1DM は雄性マウスに STZ (115 mg/kg、腹腔内) 投与により誘導され、投与 5、7 日後の血糖値の上昇により確認された。STZ 投与 7 日後に、マウスは静脈または膵臓内に hBMSCs (健常人由来、継代 3 世代目、 1×10^6 cells) もしくは vehicle を投与され、経時的に血糖値および体重を計測された。異動物種間移植の影響は hBMSCs とヒト線維芽細胞 (HDFs) の比較により調べ、hBMSCs の生体および組織内分布は蛍光ラベルを施した hBMSCs の分布を検出することで明らかにした。さらに hBMSCs の繰り返し (7、28 日後) 投与による血糖値や体重への影響を調べた。動物は実験期間終了時に膵臓組織を作成し、形態染色、インスリン、Iba1、CD206、CD40 抗体を用いて組織染色を行った。

結果

hBMSCs の膵臓内投与は vehicle に比し 28 日までに有意な血糖降下と体重増加を認めたが、hBMSCs の静脈内投与や HDFs の膵臓内投与は血糖や体重の変化を認めなかった。hBMSCs の膵臓内投与は膵小葉間の結合組織に分布していたが、静脈投与は肺に限局した。いずれの投与方法においても hBMSCs は 2 週間後に消退傾向となった。hBMSCs の膵臓内反復投与は、漸次的な血糖値低下を示した。56 日後の hBMSCs を投与された動物の血漿インスリン濃度および膵島のインスリン⁺(陽性)細胞数および密度は vehicle に比べ有意に増加した。hBMSCs を投与された動物は、膵島の Iba1⁺(MΦ マーカー)細胞を有意に低下し、外分泌部のそれを増加した。CD206⁺細胞を調べたところ、膵島および外分泌部において有意に増加しており、Iba1 と共存した。CD40⁺細胞は hBMSCs を投与された動物の膵島にて有意な低下を認め、グルカゴンと重なることを明らかにした。

考察と結論

本研究の結果、hBMSCs の膵臓内投与は STZ 誘発 T1DM マウスにおいて血糖降下作用があることを認めた。その効果は異動物種細胞の投与による影響ではなく、hBMSCs の独自の効果であることが示唆された。さらに同細胞の膵臓内投与が静脈内に比べ、強い血糖降下作用を示したことから、細胞のデリバリーが重要であることが示唆された。さらに hBMSCs 投与は主に膵島の炎症を抑制し、組織修復に関与する代替経路型 MΦ の増加がその一因であることを示した。さらに、hBMSCs は CD40⁺グルカゴン細胞の増加を抑制する可能性を示した。CD40 およびグルカゴンは糖尿病の病態の進行に寄与することが示されており、今後、hBMSCs とこれらの細胞との役割を明らかにすることで、T1DM に対する新しい治療法が見出せる可能性がある。

<1190 字>