

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### Adipose tissue-derived stem cells suppress coronary arteritis of Kawasaki disease *in vivo*

川崎病モデルマウス冠動脈炎に対する脂肪由来間葉系幹細胞の抗炎症効果の研究

日本医科大学大学院医学研究科 小児・思春期医学分野  
大学院生 内村 僚一

Pediatrics International, volume 62, number 10, 2020 掲載予定

川崎病は乳幼児期に好発する原因不明の全身性血管炎であり、冠動脈瘤などの冠動脈病変を形成することが最大の問題である。一旦瘤が形成されると約半数は残存し、心筋梗塞をきたす症例も存在する。ガンマグロブリン大量療法、抗 TNF- $\alpha$  療法などが導入されているが、瘤形成を完全に防止することはできず、発生した瘤に対する治療法も存在しない。

近年、脂肪組織由来間葉系幹細胞 (adipose tissue-derived stem cell: ADSC) の存在が注目されているが、抗炎症、免疫抑制、組織修復能を有することが知られ、比較的容易に大量に採取できる利点もある。今回申請者らは *Candida albicans* water-soluble fraction: CAWS) を用いた川崎病モデルマウスに ADSC を投与することで、冠動脈炎発症を抑制しうるかを検討した。

4 週齢の DBA/2 マウスに CAWS を 5 日間連続腹腔内投与することで、川崎病冠動脈炎モデルマウスを作成した。8 日目に ADSC  $1.0 \times 10^5$  個 / 0.2 mL を静脈内投与した群 (ADSC 群) と PBS のみ投与した群 (PBS 群) を比較検討した。15 日目および 29 日目に静脈血を採取してサイトカインを測定し、29 日目に心臓を摘出して冠動脈炎の程度を組織学的に評価した。一部のマウスは死亡するまで飼育し生存率を比較した。

その結果、29 日目の冠動脈炎の平均炎症領域は ADSC 群において有意に小さく、冠動脈炎が抑制されていることが確認された。29 日目の血清中 IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IFN- $\gamma$ , RANTES, TNF- $\alpha$  は ADSC 群において有意に低く、15 日目から 29 日目までほとんどのサイトカインで上昇が抑えられていた。ただし、IL-6 については両群間で差がなかった。生存曲線も ADSC 群は PBS 群に対して有意に高かった。

本研究により、ADSC は CAWS 川崎病モデルマウスの冠動脈炎を抑制することが明らかとなった。サイトカイン解析の結果からは ADSC が活性化マクロファージにおける TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-1 $\beta$  などの炎症性サイトカイン産生を抑制することで冠動脈炎を抑えていること

が考えられた。本研究は ADSC が川崎病冠動脈炎を抑制しうることを初めて明らかにし、ADSC の利便性と合わせて今後の臨床応用も十分期待できるものと考えられた。

第二次審査における議論として、1) IL-6 で有意差が見られなかった理由について、2) ステロイドなど既存の治療法との比較について、3) 投与された ADSC の組織分布と機能的変化について、4) ADSC の抗炎症作用の機序について、5) 臨床応用に当たって脂肪採取と ADSC の単離という手間をどう克服するかについて、などの質疑がなされ、いずれも適切な回答が得られた。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。