

ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスを用いた ヒト臍帯由来間葉系幹細胞（HUMSCs）の効果の検討

○ 松木 菜保子¹⁾，樋川 奈穂美¹⁾，中原 豊²⁾，守住 孝輔¹⁾，西 勝英¹⁾，廣中 直行¹⁾

メディフォード株式会社 非臨床事業部 創薬イノベーションセンター
1) 研究第1ユニット，2) 研究第2ユニット

目 的

特発性肺線維症（IPF）は，肺の間質の線維化が進行することで呼吸機能の低下が引き起こされる難病であり，本疾患に対する治療薬の開発が期待されている．ヒト臍帯由来間葉系幹細胞（HUMSCs）は，炎症・障害部位に集積して抗炎症作用や組織修復作用を示すことが知られているが，IPF に対して有効性を示した報告は少ない．今回，IPF のモデル動物として知られているブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスを用いて，HUMSCs の効果を SpO₂，μCT，肺中ヒドロキシプロリン量，病理組織学的検査で検討した．

方 法

● 使用動物

マウス，C57BL/6NCrSlc（日本エスエルシー株式会社），雄性

● 惹起物質

ブレオマイシン塩酸塩（略称：BLM，日本化薬株式会社）

● モデル作製：口腔咽頭吸引法

- 2% イソフルラン吸入麻酔下で深麻酔状態にしたマウスを傾斜をつけた保定板に仰臥位で保定した．
- マイクロピペットを用いて BLM（1.5 mg/kg）を約 75 μL 口腔内に滴下した．
- マウスの鼻腔を塞ぎ，口呼吸させて BLM を肺内に吸引させた．

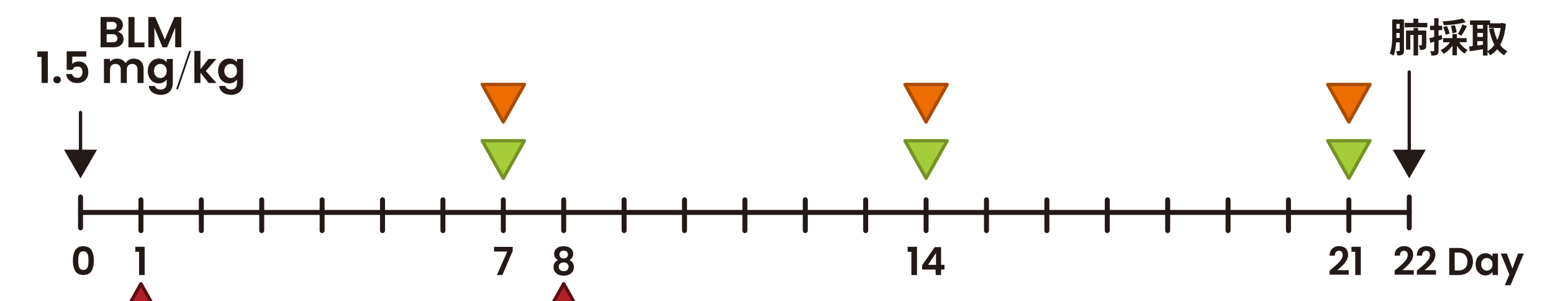
● 投与物質

ヒト臍帯由来間葉系幹細胞（略称：HUMSCs，倉敷紡績株式会社）

● 試験群構成

試験群	惹起	投与物質	投与量	投与経路	投与日 (Day)	例数		
正常	生理食塩液	—	—	静脈内	1, 8	10		
Control	BLM 1.5 mg/kg					HUMSCs	2.5×10 ⁵ cells/body	12
HUMSCs (Day 1)					1			10
HUMSCs (Day 8)					8			8
HUMSCs (Day 1, 8)					1, 8			9

● 実験スケジュール



● 評価項目

- ☐ ヒドロキシプロリン（HYP）測定（右肺）
- ☐ 病理組織学的検査（左肺）
ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色，マッソン・トリクローム（MT）染色
- ☐ 動脈血酸素飽和度（SpO₂）測定
イソフルラン吸入麻酔下で約1分間測定
使用機器： 実験小動物用パルスオキシメータ MouseOx® Plus（STARR Life Sciences Corp.）
- ☐ マイクロコンピュータ断層撮影（μCT）
肺の CT 画像を撮影
使用機器： 小型実験動物用 3D マイクロ X 線 CT CosmoScan GX II（株式会社リガク）
撮影条件： 管電圧：90 kV，管電流：88 μA，FOV：36 mm，ボクセルサイズ：72 μm
- ☐ μCT 画像解析
肺組織を正常部位と線維化部位に分離し体積を算出
使用ソフトウェア：
Analyze 14.0（AnalyzeDirect, Inc.）

ま と め

● Control 群

- SpO₂ は Day 7 より経時的に低下した．
 - μCT 画像解析による線維化部位の割合は SpO₂ 低下に伴い増加した．
 - 右肺中 HYP 量は正常群と比較し有意に増加した．
 - 病理組織学的検査では泡沫細胞の集簇の増加および線維化スコアの上昇が認められ，HYP と病理検査の相関性が示された．
- 以上のことから，肺線維症モデルが誘導されたと判断した．

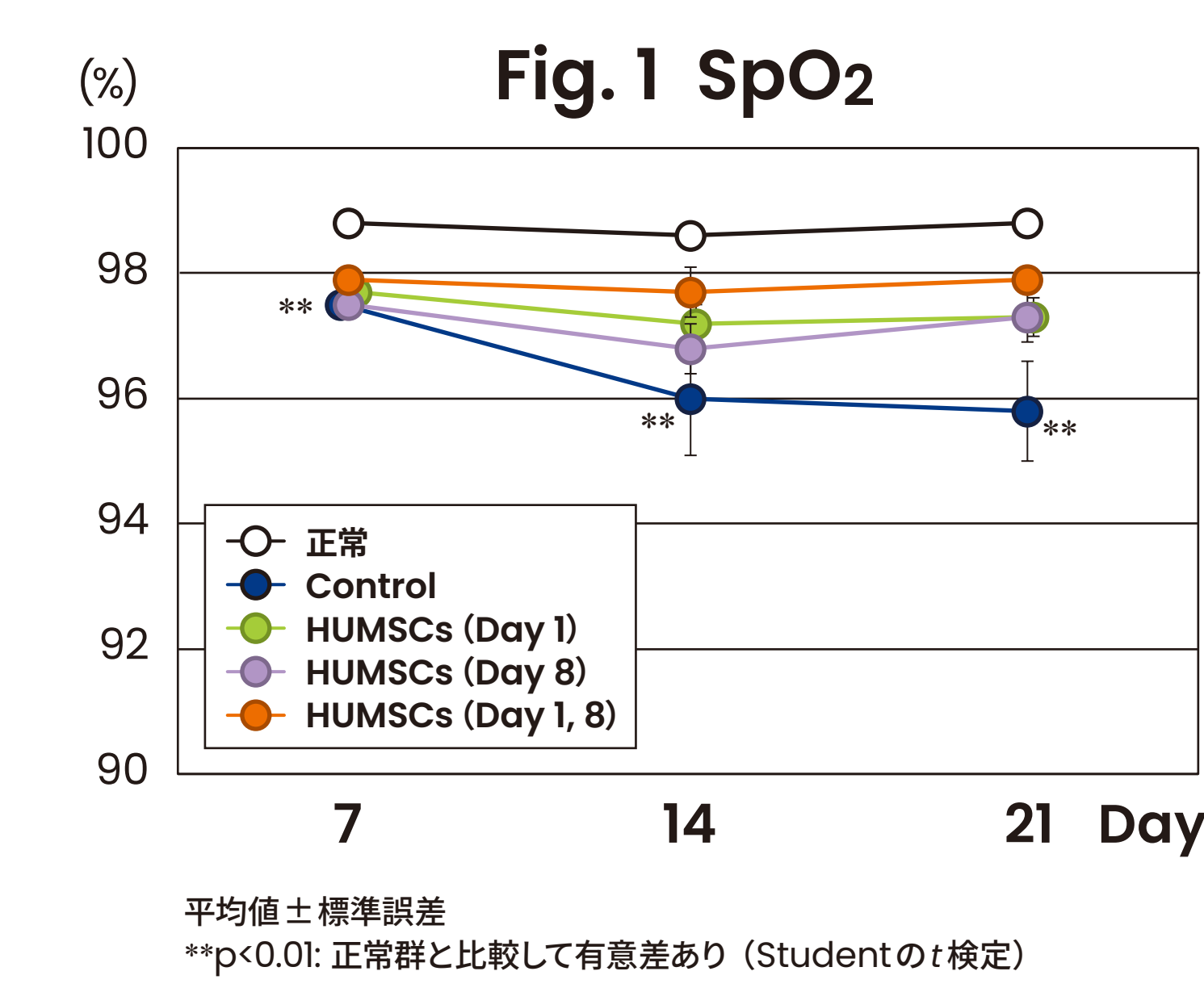
● HUMSCs 群

- Control 群と比較して有意な線維化改善作用は認められなかった．しかし，HUMSCs（Day 8）群では，
 - SpO₂ および線維化部位の割合は病態の進行を抑制する傾向を示した．
 - 病理検査の線維化スコアは低下し，病変部位の減少が認められた．
- 以上 2 点から，HUMSCs が線維化抑制作用を有する可能性が示唆された．

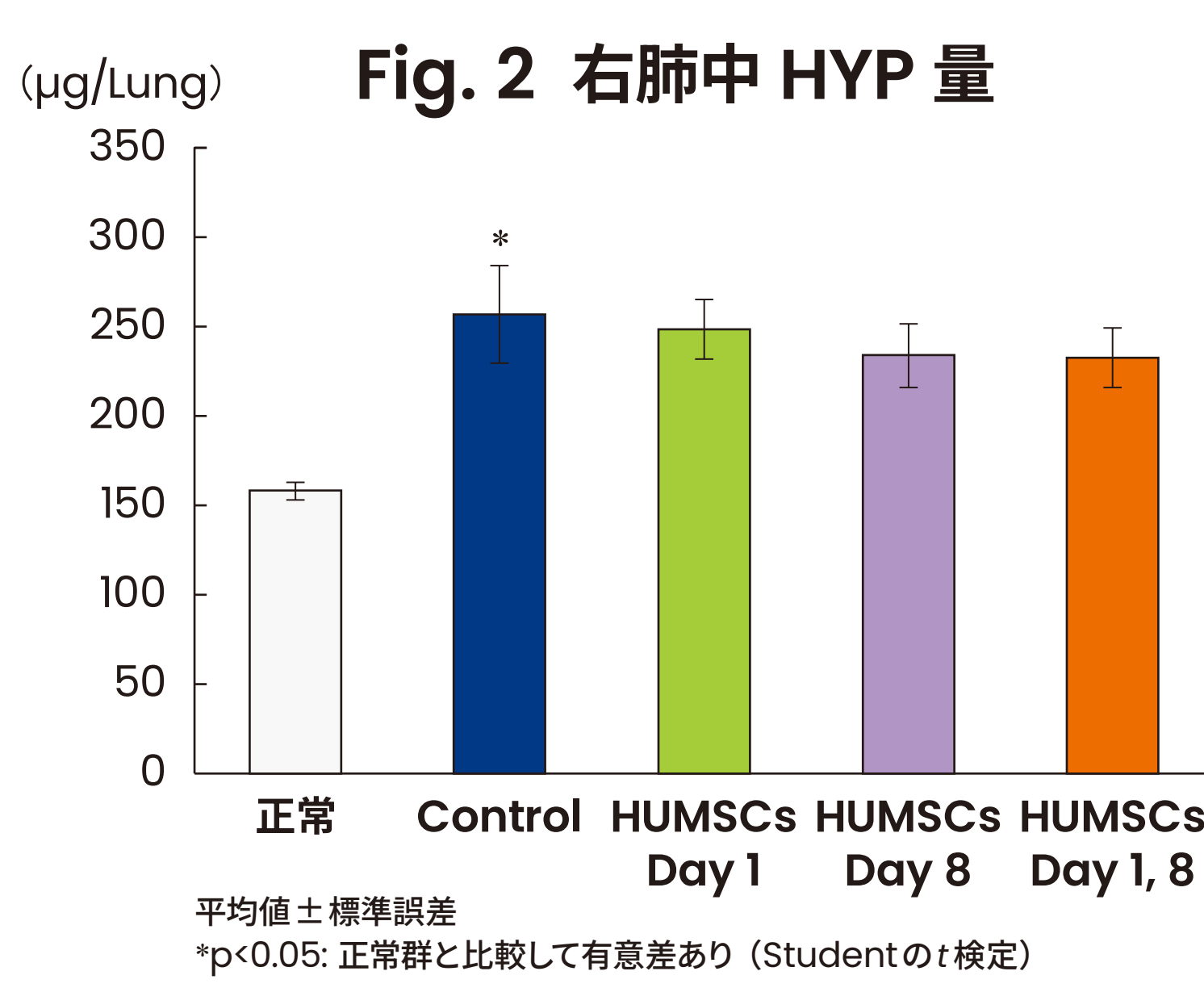
今後はより未分化な細胞の使用や，障害部位に直接作用する局所投与の検討によって，IPF に対する HUMSCs の有効性をより明確に示すことができると考えられた．

結 果

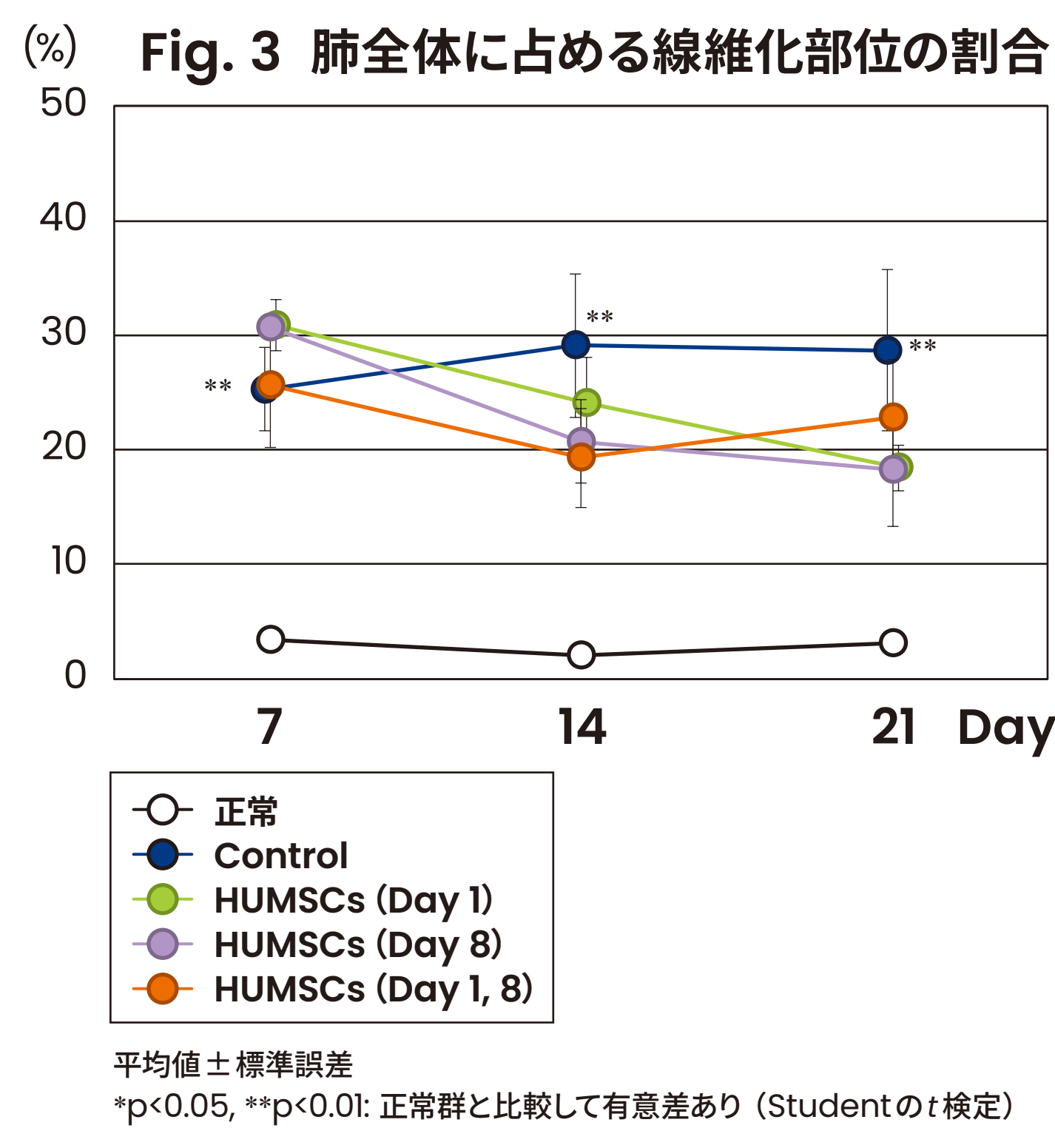
SpO₂



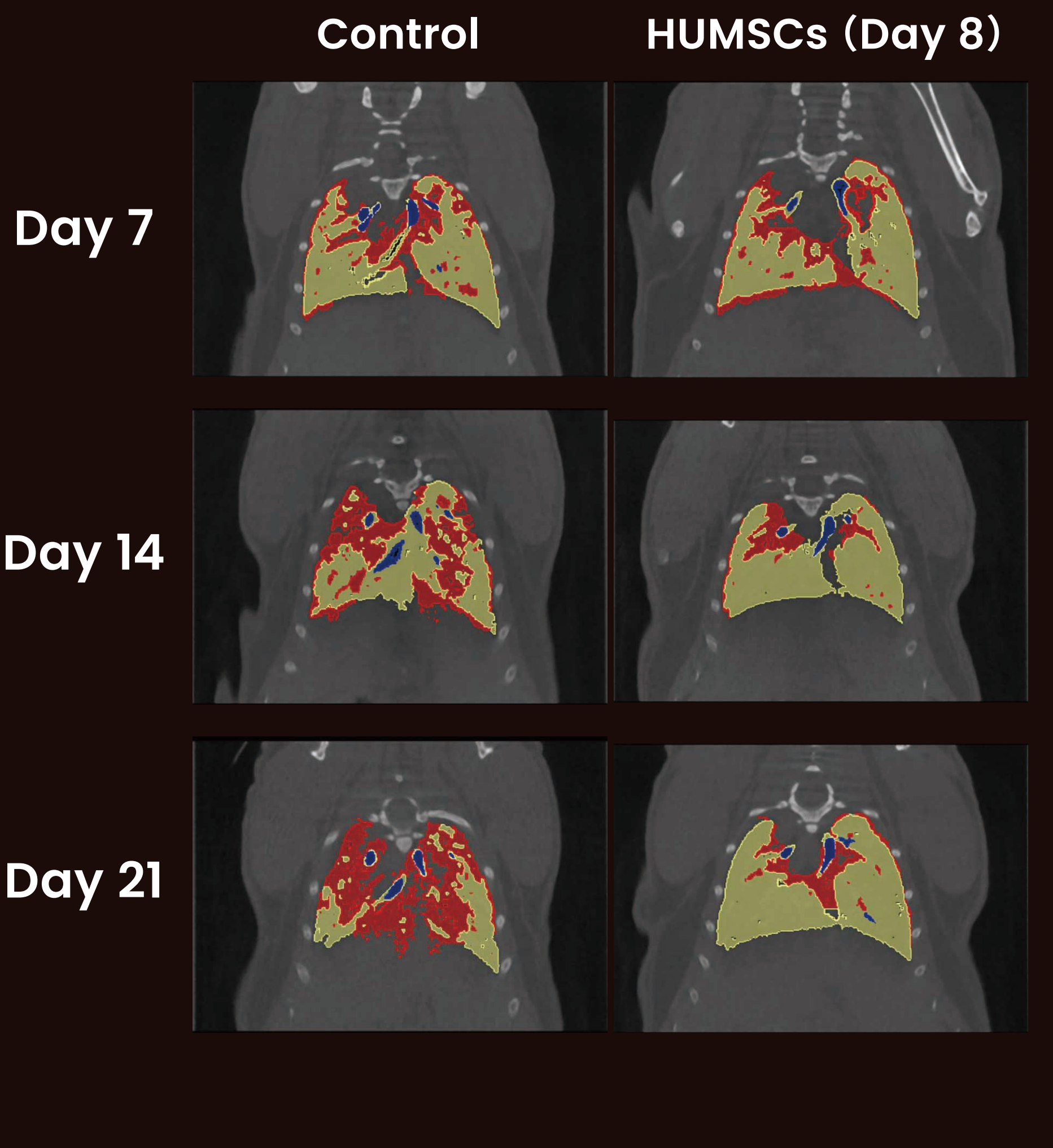
右肺中HYP量



μCT画像解析

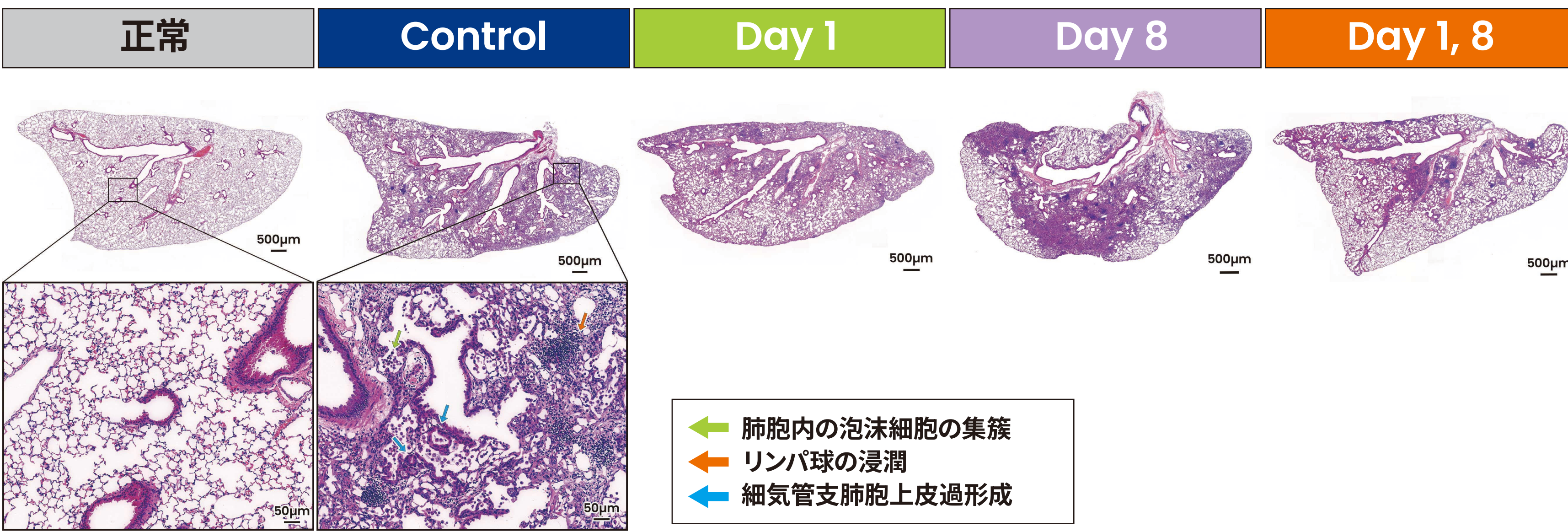


<画像解析>

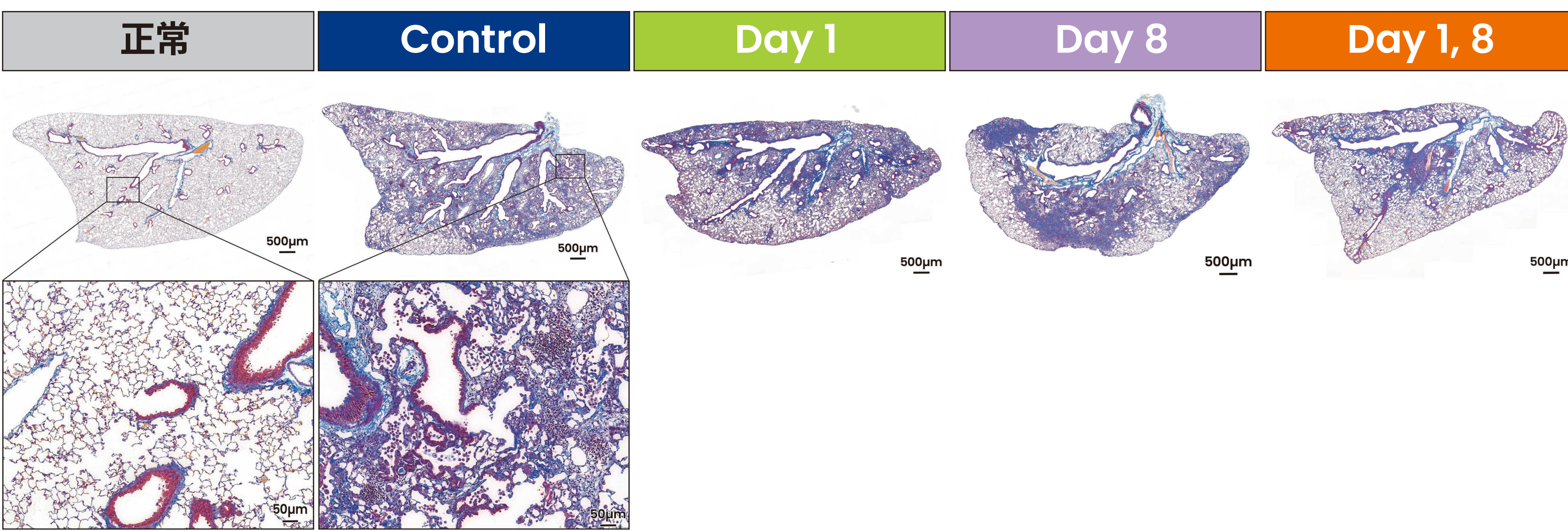


病理組織学的検査

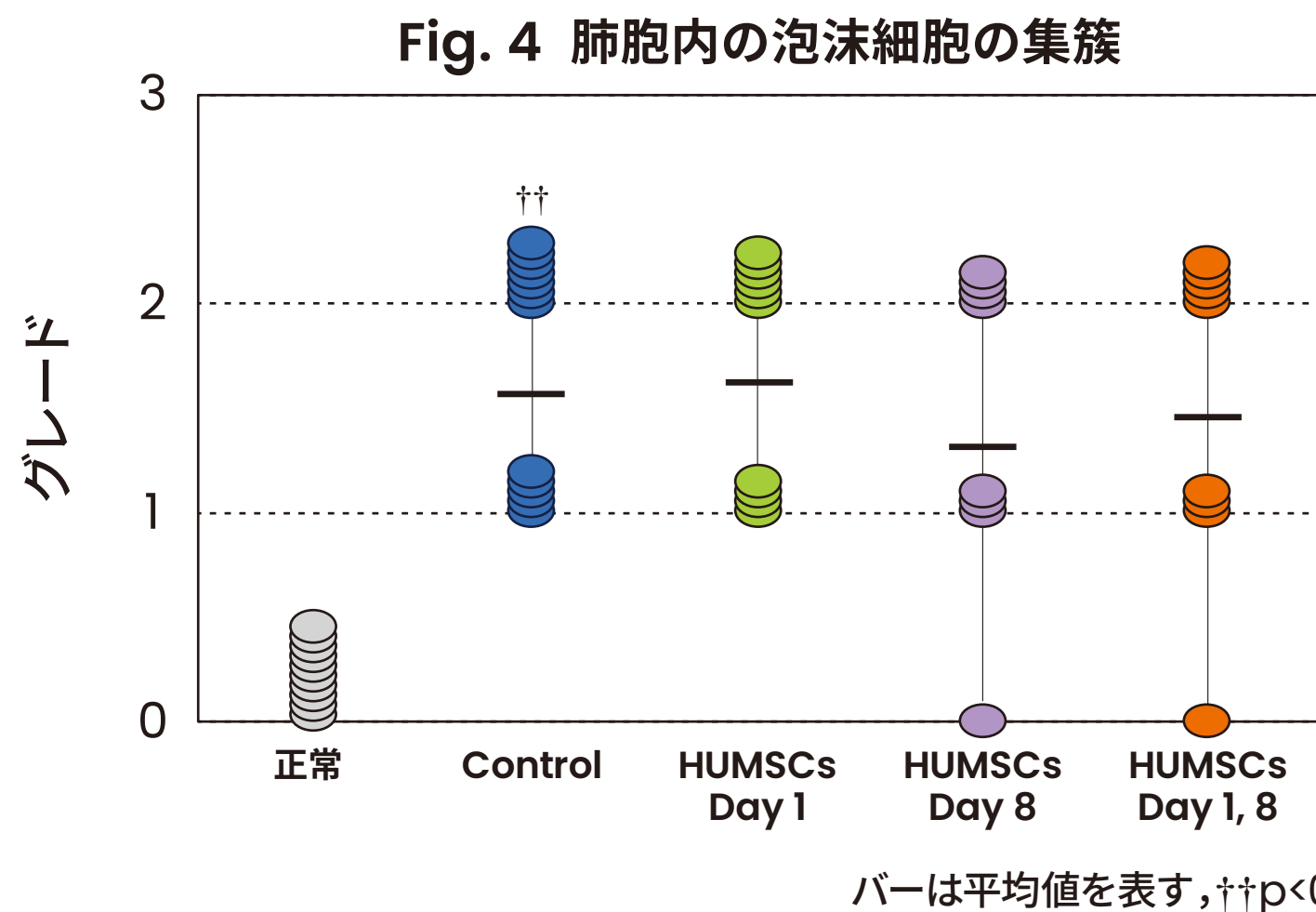
HE



MT



HE



MT

