

【目的】 間葉系幹細胞 (MSC) は、種々の免疫調節物質の産生を通して、炎症反応の抑制や損傷組織の修復に寄与することが知られている。そのため、MSC は、種々の炎症性疾患に対する有効な細胞製剤となることが期待されている。MSC を用いた細胞治療法を構築するうえで、MSC が長期間疾患部位に留まることが望ましいが、生体内に投与された MSC の組織滞留性は低い。そのため、MSC を用いた効果的な細胞治療を実現するためには、疾患部位に MSC を滞留させる技術の開発が必要である。細胞を標的組織に滞留させる技術としては、細胞の磁性化と外部磁場による誘導を利用する手法が有用である。我々はこれまで、磁性ナノ粒子を内封した負電荷リポソームと正電荷を有するアテロコラーゲンの複合体を開発し、本複合体が MSC 表面に効率的に吸着することを明らかにしている。本研究では、磁性負電荷リポソーム/アテロコラーゲン複合体を利用して MSC 表面に磁性体を修飾し、本磁性化 MSC の大腸内滞留性、および潰瘍性大腸炎に対する治療効果の評価を行った。

【方法】 蛍光標識磁性負電荷リポソームと種々の濃度のアテロコラーゲンを低温下で混合することで複合体を作製した。各複合体を MSC に添加し磁場負荷を施した後、MSC 表面に吸着した複合体量を測定した。また、細胞生存率を WST-8 アッセイで評価した。骨分化能、脂肪分化能については、各分化誘導培地中で MSC を培養した後、染色することで評価した。次に、作製した磁性化 MSC をマウス結腸がん由来細胞株 Caco-2 に添加し、磁場付加を施した際の細胞接着効率を評価した。さらに、磁性化 MSC を潰瘍性大腸炎モデルマウスに直腸内投与した際の、大腸内滞留性および抗炎症効果を評価した。

【結果】 高濃度のアテロコラーゲンをを用いて作製した磁性負電荷リポソーム/アテロコラーゲン複合体は、MSC に吸着した後、細胞表面に安定に留まることが明らかとなった。この時、磁性化による MSC の生存率の低下、および骨分化能、脂肪分化能の変化は認められなかった。この磁性化 MSC を Caco-2 細胞に添加し磁場付加を施した結果、Caco-2 細胞に短時間で顕著に接着した。また、Caco-2 細胞に接着した磁性化 MSC は、生理食塩水による洗浄を繰り返してもほとんど剥離しなかった。次に、磁性化 MSC を潰瘍性大腸炎モデルマウスに直腸内投与した結果、磁場付加を施すことで大腸内における MSC の滞留性が顕著に向上することが明らかとなった。さらに、大腸内における炎症性サイトカイン量が有意に減少することも示された。以上より、磁性負電荷リポソーム/アテロコラーゲン複合体を用いて作製した磁性化 MSC は、潰瘍性大腸炎に対する効果的な細胞製剤となる可能性が示された。

間葉系幹細胞の磁性化による大腸内滞留性向上戦略

