

論文の内容の要旨

氏名：丸 山 高 史

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Systematic implantation of dedifferentiated fat cells ameliorated monoclonal antibody 1-22-3-induced glomerulonephritis by immunosuppression with increases in TNF-stimulated gene 6
(脱分化脂肪細胞の全身への移植が TSG-6 を増加させて単クローン抗体 1-22-3 誘発腎炎を改善した)

【背景】腎臓は一度機能障害に陥ると障害が慢性化することが稀でなく、そのような場合根治的治療は現在の医療では困難である。その結果透析患者が増え続けていると言っても過言ではない。しかし尿細管障害による腎機能障害が改善することは度々経験される。腎臓を尿細管と糸球体に分けて考えた場合に、尿細管は障害を受けても改善する、再生する能力が肝臓同様にすでに備わっているが糸球体はその限りでないと言える。透析導入の原因疾患も糖尿病性腎症、腎硬化症、慢性糸球体腎炎といずれも慢性的な糸球体障害に由来とするものである。

一方間葉系幹細胞の移植は抗炎症作用や免疫抑制作用によって障害組織を修復することが近年報告されている。また本学では生物資源学科加野らにより脂肪細胞を原料に間葉系幹細胞と同等の多分化能を有する脱分化脂肪細胞 (DFAT) の作製を確立している。

【目的】以上より慢性的な糸球体障害の根治的治療法開発が今後の腎疾患治療に最も必要であると私は考えて、DFAT の細胞移植による腎不全治療の可能性を研究した。

【方法】DFAT を機序の異なる 2 種類の慢性腎不全モデルラットに細胞移植を行いその効果および作用機序を検証した。糸球体メサンギウム膜に存在する Thy-1 抗原の単クローン抗体を注射してメサンギウム融解を起こし、永続的に蛋白尿の排出と血中尿毒物質の上昇が起こる単クローン抗体 1-22-3 誘発腎炎と、抗癌剤腎症で巣状糸球体硬化症のモデルとされるアドリアマイシン腎症を今回腎不全モデルとして使用した。移植経路は腎動脈から腎臓に直接投与又は尾静脈から全身投与の 2 種類を設定した。

【成績】移植 1 週間後に腎動脈より移植された DFAT は糸球体に、尾静脈より移植された DFAT は肺に存在して腎への移行は無かった。アドリアマイシン腎症では DFAT 細胞移植の効果は認められなかった。一方単クローン抗体 1-22-3 誘発腎炎では移植の効果が確認され、特に尾静脈投与群でより大きな効果が見られた。抗炎症物質であり、間葉系幹細胞の全身投与で増加すると報告されている TSG-6 (TNF-stimulated gene 6) の腎組織内での mRNA 発現は、腎炎群より移植群が有意に上昇していた。血清 TSG-6 濃度も移植群の方が有意に上昇していた。一方 TSG-6 siRNA を導入した DFAT で細胞移植をした場合、つまり DFAT の TSG-6 の発現をノックダウンして移植を行った場合、移植による移植の効果が見られなくなった。in vitro での隔離培養実験でもメサンギウム細胞への直接接触ではなく液性因子が病態を修復している可能性が示唆されその液性因子が TSG-6 である可能性が高いと思われた。

【結論】DFAT の細胞移植の腎不全改善の機序として、間葉系幹細胞の性質を有する DFAT の TSG-6 を中心とした全身の免疫調整作用が考えられた。今後 ANCA 関連腎炎やループス腎炎などの予後不良疾患を始め、免疫異常をその本態とする慢性糸球体腎炎に臨床応用出来る可能性が示唆された。