

論文の内容の要旨

氏名：宇都宮 慧

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ANCA 関連腎炎に対する脱分化脂肪細胞(DFAT)移植療法の開発

近年、間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell; MSC) には強力な免疫抑制作用を有することが判明し、治療抵抗性の免疫疾患に対する細胞治療として有望視されている。今回 ANCA 関連血管炎のモデル動物である SCG マウスに対し、MSC と同等の性格を有する DFAT 移植の効果を検証した。DFAT 投与後の体内動態を調べるため、PKH26 でラベリングした DFAT 10^5 個を SCG マウスに経静脈的に投与した結果、投与後 1 時間において移植 DFAT は肺でのみトラップが確認され、その後時間経過とともに減少していった。またその後に他の臓器への移行は認めなかった。

次に DFAT の経静脈的投与による ANCA 関連腎炎への効果を検討した。DFAT を 8 週齢に一度だけ細胞移植し 4 週間飼育する治療群と、DFAT を移植しない群を作製した。12 週齢まで 2 週間に一度 1 日尿蛋白量を定量し、12 週齢で心臓採血後に腎臓・肺を摘出した。血清クレアチニン値や myeloperoxidase (MPO) - ANCA 抗体値を測定し、腎の組織傷害を糸球体傷害指数 (Glomerular injury scores; GIS) および間質傷害指数 (Tubular injury scores; TIS) で評価し、腎臓の Tumor necrosis factor-stimulated gene 6 protein (TSG-6) や Tumor necrosis factor- α (TNF- α) の mRNA 発現量を real-time PCR で測定した。また腎臓の TSG-6 や Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) の蛋白量を Western blot 法で測定した。DFAT 10^5 個の投与後は肺血栓塞栓症を含む副作用は認めず、全群が 12 週齢まで生存した。DFAT 投与群では腎炎群と比較して腎組織において GIS の低下を認め、DFAT 移植療法による腎病理組織学的検討で糸球体の半月体形成の抑制を確認した。

血清学的検査では、腎炎群と DFAT 投与群で血清 MPO-ANCA 値や血清クレアチニン値で差を認めなかった。Real-time PCR 解析では、腎炎群と比較し DFAT 投与群において腎臓での抗炎症性タンパクである TSG-6 mRNA の有意な発現増加がみられた。腎臓での Western blot 法では、腎炎群と比較し DFAT 投与群にて M1 マクロファージからのケモカインである MCP-1 蛋白発現の有意な低下、M2 マクロファージのケモカインである C-C chemokine ligand 17 (CCL17) 蛋白発現の有意な増加を認めた。

以上より DFAT が ANCA 関連腎炎を改善する機序の一つとして、TSG-6 による抗炎症反応が惹起されること、さらに M1 マクロファージから M2 マクロファージへの形質変換の誘導が関与していると考えられ、ANCA 関連腎炎に対し DFAT 移植が有効であることが示唆された。