

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 相澤 信

(副査) 教授 松本 太郎 教授 三木 敏生

教授 照井 正

近年患者数が増加傾向にあり、また予後不良でもある急速進行性糸球体腎炎をきたす原疾患として最も頻度の高い ANCA 関連腎炎の新規治療法の開発を目的として、ANCA 関連腎炎モデルである SCG マウスに対する脱分化脂肪細胞(DFAT)の静脈内投与後の免疫抑制効果を検討した研究である。

まず PKH26GL でラベリングした DFAT をマウスに経静脈的に投与した結果、投与後 1 時間で移植 DFAT が肺にトラップされることが確認された。ANCA 関連腎炎病態への DFAT 移植効果を検討するため、8 週齢 SCG マウスに DFAT 移植し、さらに 4 週間飼育後、治療効果を判定する治療群 (DFAT 投与群) と、DFAT を移植無しで 12 週飼育した群 (腎炎群) を作製し比較検討した。DFAT 投与群では腎炎群と比較して、腎組織において糸球体傷害指数 (Glomerular injury scores; GIS) の低下傾向を認め、腎傷害の軽減傾向が認められた。血清学的検査では、DFAT 投与群で抗好中球細胞質抗体である MPO-ANCA 値の減少傾向が確認された。また real-time PCR を用いた mRNA 発現の検討で、DFAT 投与群の腎臓では、抗炎症性タンパクである Tumor necrosis factor-stimulated gene 6 protein (TSG-6) 遺伝子の有意な発現亢進と、Tumor necrosis factor- α (TNF- α) 遺伝子の発現低下傾向が認められた。ウェスタンブロット法による腎臓における各種の蛋白定量実験で、DFAT 投与群では Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) の有意な減少と、C-C motif chemokine ligand 17 (CCL-17) の有意な増加を認めた。これら結果は DFAT 移植療法が ANCA 関連腎炎の改善に有用であることを示すものである。またその機序として、TSG-6、TNF- α 等を介して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化の誘導メカニズムが関与している可能性も示唆され、ANCA 関連腎炎に対する DFAT 移植による新たな治療戦略の可能性を明らかにしたという点で新規性の高い研究であると考えられる。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 2 年 2 月 19 日