

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	山田 有美
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Localization and Maintenance of Engrafted Mesenchymal Stem Cells Administered via Renal Artery in Kidneys with Ischemia-Reperfusion Injury (腎虚血再灌流障害に対する腎動脈を介した骨髄間葉系幹細胞移植による線維化抑制効果)			
論文審査担当者			
主査	教授	一戸 辰夫	印
審査委員	教授	渡邊 朋信	
審査委員	准教授	亭島 淳	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>急性腎障害：acute kidney injury (AKI) の発症は将来的な慢性腎臓病：chronic kidney disease (CKD) 発症のリスクとなるが、AKI に対する根本的な治療はなく、原因となる病態や疾患に対する治療が中心となる。</p> <p>間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell; MSC) は骨髄、臍帯血、脂肪組織等から単離される多能性細胞であり、多分化能と自己再生能を有する。さらに MSC は傍分泌によって作用を発揮し、障害された組織の修復に働くことが報告されている。</p> <p>ラット腎虚血再灌流障害 (ischemia-reperfusion injury; IRI) モデルでヒト MSC 移植による AKI に伴う炎症や酸化ストレスの軽減および腎線維化抑制効果が報告されているが、MSC の生着期間により治療効果が得られる条件は明らかでない。</p> <p>本研究では、AKI から CKD への移行が観察可能である一側 IRI のラットモデルを用いて無血清培地で培養したヒト MSC のラット腎への生着を、選択的に腎動脈から投与する経路と下大静脈より全身投与する経路で比較するとともに、それぞれの投与方法において IRI で誘導される腎線維化に対する抑制効果を検討した。</p> <p>動物実験ではまず、ラットの左腎動脈を 60 分間クランプした後再灌流させた IRI モデルを作製し、左腎動脈よりヒト MSC を 50 万 cells/匹 (RA 群)、下大静脈より 50 万 cells/匹 (IV 群) または 250 万 cells/匹 (5×IV 群) を投与した。MSC 投与後 21 日に屠殺し、PBS のみ投与した群、腎動脈より MSC を投与した群、下大静脈より MSC を投与した群において、腎組織の線維化を比較した。RA 群においてヒト MSC は IRI により誘導された線維化を有意に抑制した。RA 群と比較して IV 群および 5×IV 群ではこの抑制が有意に減弱していた。また、RA 群では IRI により誘導された α-Smooth Muscle Actin (αSMA)、TGF-β、collagen I、collagen III を有意に抑制した。IV 群ではこの抑制が有意に減弱した。5×IV 群でも抑制がみられたが、RA 群との有意差は得られなかった。続いて、ラット IRI モデルにおけるヒト MSC の生着について検討した。腎動脈より投与すると、21 日間の生着が確認された。MSC は腎組織内で最も多く観察され、細胞数は経時的に減少しており、分布領域は 3 日目までは糸球体に多く、以降は尿細管や間質での生着数が増加していた。一方で、下大静脈から投与した場合は、多くの細胞は肺で観察され、7 日間で消失した。</p> <p>以上の結果から、本論文は静脈投与と比較して、MSC を腎動脈から投与することで、腎虚血再灌流障害で生じる腎線維化に対する強い抑制効果と MSC の長期生着を明らかにした。この理由として、MSC を腎動脈へ投与することで、MSC が他の臓器に捕らえられずに直接障害部位に生着することが関与していると考えられた。腎臓への MSC の生着数は 3 日目までは糸球体に多く、以降は尿細管や間質における生着数が増加しており、IRI 後の障害部位への生着に関連していることが示唆された。障害臓器へ直接 MSC を投与することは、MSC を用いた臓器障害を軽減する治療法として有用であると考えられた。</p> <p>よって審査委員会委員全員は、本論文が山田有美に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。</p>			