

害発生の有無につき検討した。

また肝細胞移植後2週間のラットにおいて、生着した肝細胞の酵素発現の程度を調べる目的に薬物代謝酵素(CYP2E1)とDPPIVの免疫染色を行い、検討を行った。

〔結果〕

移植後1,8週における移植肝細胞の生着率は、2群間に有意な差異は認めなかった。移植後1週における肝実質内での生着部位の検討を行ったところ、経門脈群では、Zone1 有意の生着分布を示したのに対し、経肝静群においては、Zone3 有意の生着分布を示した。移植後1週における検討も同様の結果であった。細胞移植後3,7日目におけるALT/AST値は両群間での差異を認めなかった。

免疫染色を行ったところ、Zone3に生着した肝細胞は周囲の肝細胞(recipient)と同様に高いCYPの発現を呈していた。

〔考察〕

ラット実験系において経肝静脈的に細胞移植を行う移植実験手技を確立した。移植肝細胞の生着部位の検討から、経肝静脈的移植は、細胞生着率を損なうことなく、Zone3領域への生着と、移植後の長期生着が可能なが明らかとなった。またZone3に生着した肝細胞は、周囲の肝細胞同様に高いCYPの発現を認めた。

〔結論〕

従来の経門脈的細胞移植法では細胞生着が困難であったZone3領域へ細胞を生着させる手法を開発した。

## 論文審査の要旨

肝移植は、絶対的な臓器不足、周術期の高侵襲など多くの難問を抱えている。これに対し、欧米を中心に新しい肝細胞移植の臨床応用が開始され、再生・細胞医療の発展に期待が寄せられている。申請者は肝小葉の中心静脈周囲領域(Zone 3)に細胞生着を可能とする新しい経肝静脈的肝細胞移植法を開発を成功させた。Zone 3に生着させた肝細胞が、薬物代謝能の面から機能評価を行い、移植2週間後ではZone1に生着した移植細胞と比べ、生着細胞が周囲のレシピエント細胞同様に高い薬物代謝能を発現していることを明らかにした。すなわち、薬物代謝能の解析から、通常のZone 1移植に比べZone 3の細胞移植は高い薬物代謝能の発現を示した。以上より、細胞移植という新しい領域に挑戦する本研究では肝細胞移植の新しい可能性とその再生細胞医療の新しい観点からの基礎的知見を集積し、今後のこの領域の発展の基盤作りに貢献した。

45

氏名	ニュー ムラ イズミ 入 村 泉
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第507号
学位授与の日付	平成23年2月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	<b>Risk factors for recurrence of diabetic kidney disease after kidney transplantation</b> (腎移植後の糖尿病性腎症再発に対する危険因子)
主論文公表誌	Diabetologia 投稿予定
論文審査委員	(主査) 教授 岩本 安彦 (副査) 教授 新田 孝作, 小田 秀明

## 論文内容の要旨

〔目的〕

腎移植後の糖尿病患者において、移植腎に糖尿病性腎症が再発することは知られているが、その危険因子につ

いてはこれまでほとんど検討されていない。本研究は、移植腎の腎症再発に関連する因子を明らかにすることを目的とした。

#### 〔対象および方法〕

対象は、当院において腎移植を受けたのち、3年以上生着し、腎生検を施行された糖尿病患者34名で、観察期間中の平均HbA1cの中央値(7.0%, JDS値)により、HbA1c低値群16名および高値群18名に分類した。比較対照は、年齢、性、および移植後腎生検までの期間をマッチさせた非糖尿病患者30名とした。移植術中および腎移植の3~16年〔平均 $7.4 \pm 3.7$  (SD)年〕後に2回腎生検を行い、以下の腎病理組織所見の経年的変化を3群間で比較した。糸球体病変は色描出画像解析法、糸球体基底膜肥厚は電子顕微鏡写真を用いて測定、血管病変および間質尿細管病変はBanff分類に基づき半定量評価を行った。さらに、糖尿病患者のみを対象とし、HbA1c、血圧、血清脂質などの臨床所見と糖尿病性糸球体病変との関連を、単回帰および重回帰分析を用いて検討した。

#### 〔結果〕

HbA1c低値群、高値群および非糖尿病患者の3群間で、年齢、性、移植後期間、血圧、脂質パラメータに差を認めなかった。メサンギウム基質面積および基底膜肥厚の増加は、非糖尿病と比較し糖尿病2群で有意に大きかった。糸球体面積および糸球体数の増加率は、非糖尿病と比較しHbA1c高値群で有意に高かったが、糸球体面積の増加は3群間に差を認めなかった。血管病変である輸出・入細動脈硬化、糸球体門部の小血管増生の割合も3群間に有意差を認めたが、間質尿細管障害に差はなかった。糖尿病患者のみの検討において、観察期間中の平均HbA1cは糸球体病変の増加率といずれも有意な正の相関関係を認め(Spearman相関係数 $0.40 \sim 0.64$ ,  $p < 0.05$ )、重回帰分析においても独立した寄与因子であった。しかし、血圧および脂質パラメータと病理組織との有意な関連は認めなかった。

#### 〔考察〕

糖尿病患者にみられた腎症再発所見のうち、メサンギウム基質面積などの糸球体病変と移植後の平均HbA1cとの間に有意な関連がみられたことから、移植後の高血糖が糖尿病性糸球体病変の再発に対する危険因子である可能性が示唆された。一方、血圧や血清脂質と腎病理所見との間に関連がなかった理由については、本研究で検討した組織変化がいずれも腎症の初期病変であり、血糖に比べそれらの影響が少ない可能性が考えられた。

#### 〔結論〕

腎移植後の糖尿病患者において、高血糖が腎症の再発に関連する因子である可能性が示唆された。

## 論文審査の要旨

日本では、糖尿病性腎不全患者に対する腎移植の頻度は極めて低い。また、移植腎に糖尿病性腎症の発症が認められることが知られているが、その危険因子に関する報告は乏しい。

本研究は、当院で腎移植を受けた糖尿病性腎症患者のうち、生着期間が長く、腎生検を追跡しえた34症例を対象に、移植後の腎の病理組織学的変化を観察し、非糖尿病患者と比較するとともに、腎症の再発とHbA1c、血圧などの臨床指標との関連を検討したものである。

その結果、腎移植後のメサンギウム基質面積の増加と基底膜の肥厚は糖尿病患者で大きく、移植後の観察期間におけるHbA1cと糸球体病変の進行とが関連することが明らかとなった。

腎移植後の腎症の再発に高血糖が危険因子となるとの結論は、当然の結論と考えられるが、一定の症例数で電顕像も含めて経過を観察しえた本研究の成果は貴重であり、学位論文に値する。