

(医学生研究発表)腎虚血再灌流による初期障害へのHGF徐放細胞シート移植による影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-05-16 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 分部, 茉奈 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00031858

タイトル：腎虚血再灌流による初期障害への HGF 徐放細胞シート移植による影響

配属先：先端生命医科学研究所

指導教員：関谷佐智子

氏名：分部茉奈

【背景】

腎移植時の腎虚血再灌流障害 (Renal Ischemia Reperfusion Injury: IRI) はドナー腎の摘出に際する血流遮断のための虚血状態と、レシピエントに移植後の血流再灌流後の障害であり、避けることのできない急性腎障害であり、腎血管・尿細管障害が生じる。現在、このような移植ドナー腎保護を目的とした間葉系幹細胞の移植研究が行われており、移植細胞からのサイトカイン分泌による腎機能保護効果が期待されている。分泌サイトカインの一つ HGF は、従来より腎線維化進行抑制効果があるとされているが、HGF 蛋白の血中投与では、大部分が目的外臓器に消費されるため、治療には大過量の持続投与を要することから、臨床応用への課題となっている。

【目的】

現在、先端生命医科学研究所と腎臓内科との共同研究により HGF 発現細胞シートを、ラット IRI 障害腎へ移植、局所・持続的な HGF 投与の腎線維化抑制効果の検討が行われ、IRI 初期障害に、HGF 発現有無が影響せず、細胞シート移植により改善するという効果が得られている。そこで、本研究では、現在検討されている低用量 HGF (pg/日) 発現細胞シートよりも高い発現量をもつ (ng/日) HGF 発現細胞シートを作成し、IRI 腎障害モデルに移植することで、IRI 初期における細胞シート分泌 HGF の IRI 腎への効果を検討した。

【方法】

ヒト HGF 遺伝子導入もしくは HGF 遺伝子の非導入ヒト中皮細胞株を用いて、各々の細胞シートを作製した。(前者を HGF (+)、後者を HGF (-) とする) IRI 1 週間前に片腎摘出したラットの残腎臓腹側に細胞シートを移植後、腎動静脈結紮にて虚血とし、その後血流を再灌流させた。再灌流 24 時間後に採血と血流確認のための FITC-Lectin 投与を行い、腎摘出を行った。回収した腎臓は PAS 染色と免疫染色による血管内皮細胞の染色を行い、また採血サンプルより血清クレアチニン測定を行った。

【結果】

PAS 染色においては HGF (-) 群と比較すると、HGF (+) の糸球体形態は正常に近似であり、また尿細管形態については HGF (+) では尿細管内腔が拡張、間質における隙間が観察されるものの、内腔の微絨毛の染色性および配列は正常組織に類似していた。FITC-トマトレクチンを用いた血流定性解析では HGF (-) 群と比較すると HGF (+) 群にてトマトレクチン陽性領域が多かった。一方で血清クレアチニン値は両群の差は顕著ではなく、HGF (+) 群でやや高値だった。

【結論】

組織学的解析より HGF(+)群において血管拡張と血流維持が観察され、腎障害においては不均一性が見られた。しかし、腎機能改善までに至ってないことが分かった。

【考察】

本研究結果から、持続局所投与 HGF の急性腎障害への腎機能への改善効果はないものの、血流維持や部分的腎障害改善が観察されており、さらに障害の定量解析には、KIM-1 等の障害マーカー発現を検討する必要があると考えられた。

今後は血流保持効果への必要投与量の検索や、他臓器への応用も検討することで、細胞シートでのサイトカイン持続局所投与の可能性が見出されることが期待される。