

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462543

研究課題名(和文)心停止後腎移植モデルにおける間葉系幹細胞の組織再生効果の検討

研究課題名(英文) the development of revitalization methods on kidney grafting from cardiac death donors

研究代表者

岩井 聡美 (Iwai, SATOMI)

北里大学・獣医学部・講師

研究者番号：30566542

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは心停止後の腎臓移植モデルを確立し、心停止後腎臓の保存法として常温保存法が有効である事を明らかにした(Iwai S. et al. PLoS One. 2012;7(3):e33157., Kaimori J. et al. PLoS ONE. 2012;7:e45833.)。このモデルに間葉系幹細胞を投与したところ、損傷部位である尿細管周囲への集属、静脈内投与による肺血栓症誘発の可能性を示唆し、局所投与が移植後の腎機能を早期に回復させることを確認した(Iwai S. et al. Transplantation proceedings, 2014;46:1578-84.)。

研究成果の概要(英文)：Normothermic preservation with an extracellular-type solution was beneficial for the short-term storage of a marginal kidney(Iwai S. et al. PLoS One. 2012;7(3):e33157.). This approach will be able to extend the preservation period of marginal kidneys or to provide improved function of marginal kidneys for longer periods. Mesenchymal stem cells (MSC) treatment was improved compared with that in the MSC nontreatment group. Local injection of MSC is a potentially safer route of administration than is high-dosage, intravenous injection(Iwai S. et al. Transplantation proceedings, 2014;46:1578-84.).

研究分野：腎移植

キーワード：腎移植 マージナル腎 常温保存 間葉系幹細胞

1. 研究開始当初の背景

ヒト移植医療において、世界的なドナー不足は大きな問題であり、心停止後ドナー(DCD)や高齢ドナー、または移植には不適切なドナーからの臓器提供によって、近年ドナー数を増加させる努力がなされてきた。しかし、生体や脳死ドナーからの臓器と比較して、これら適用境界症例(marginal)にあたる臓器は機能不全や遅延が深刻な問題であり、移植後の医療費も高騰する。

2. 研究の目的

世界的に移植におけるドナー不足は大きな問題であり、臓器の需要と供給における不均衡は拡大し続けている。その較差を埋めるために、高齢ドナーや心停止ドナー、移植臓器の長期生着に有害な影響を与える可能性のある併発疾患をもつドナーなど、最適とはいえないドナーからの臓器提供によって、近年ドナー数を増加させる努力がなされてきた。しかし、生体間や脳死ドナーからの臓器と比較して、これら適用境界症例(marginal)にあたる臓器は深刻な虚血/再灌流傷害が生じ、機能不全や遅延が高率に発生する。そこで本申請研究では、様々な機能を有している事で知られている間葉系幹細胞(MSC)を適用境界症例にあたる臓器、特に腎臓移植時における機能改善効果についてラットとネコおよびブタの慢性腎臓病モデルを用いて検討する事を目的とする。

3. 研究の方法

過去、申請者はマイクロサージェリー技術を修得し、ラット腎移植モデルを確立した(Iwai S. et al. Transplantation. 2006;82(6):27;804-812.)。この腎移植法は、顕微鏡下手術による手縫い法で、血管や尿管を縫合するという臨床に近い、極めて高度な技術を必要とする方法を採用した。この後、このモデルを応用した心停止後の腎臓移植モ

デルの確立を行った(Iwai S. et al. PLoS One. 2012;7(3):e33157., Iwai S. et al. Transplantation proceedings, 2014;46(5):1578-1584.)。従来、摘出臓器や組織の代謝または酸素要求量を減少させるために低温保存する事が臨床現場において一般的であるが、申請者らは心停止後のmarginal臓器の保存法として常温保存を用いた(Iwai S. et al. PLoS One. 2012;7(3):e33157., Kaimori J. et al. PLoS ONE. 2012;7(10):e45833.)。さらに、この心停止後腎移植モデルを用いて、間葉系幹細胞(MSCs)の心停止ドナーの腎臓への効果に関する検討を行った(Iwai S. et al. Transplantation proceedings, 2014;46(5):1578-1584.)。様々な機能を有するMSCsは、虚血/再灌流傷害(IRI)などの損傷を受けた臓器の機能回復や再生にも役立つと言われている。MSCsは損傷部位へ集簇するといわれるが、血管への塞栓を引き起こす原因ともいわれ、その投与経路に関して検討する必要があった。静脈内投与法、腎動脈からの局所投与法にて、その後の生存性、腎臓機能、MSCsの集簇性、線維化を確認した。MSCs投与後半年という長期経過を観察することで奇形腫の形成の有無などを観察した。

4. 研究成果

申請者らは心停止後の腎臓移植モデルを確立し、心停止後腎臓の保存法として常温保存法が有効である事を明らかにした(Iwai S. et al. PLoS One. 2012;7(3):e33157., Kaimori J. et al. PLoS ONE. 2012;7:e45833.)。このモデルに間葉系幹細胞を投与したところ、損傷部位である尿細管周囲への集属、静脈内投与による肺血栓塞栓症誘発の可能性を示唆し、局所投与が移植後の腎機能を早期に回復させることを確認した(Iwai S. et al. Transplantation proceedings, 2014;46:1578-84.)。さらに長

期間、経過観察することにより、奇形腫の形成などは認められなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Iwai S, Sakonju I, Okano S, Teratani T, Kasahara N, Yokote S, Yokoo T, Kobayashi E. Impact of Ex vivo Administration of Mesenchymal Stem Cells on the Function of Kidney Grafts from Cardiac Death Donors in Rat. Transplantation proceedings. 2014, 46(5): 1578-1584. (査読有)

Kaimori J, Iwai S, Hatanaka M, Teratani T, Obi Y, Tsuda H, Isaka Y, Yokawa T, Kuroda K, Ichimaru N, Okumi M, Yazawa K, Rakugi H, Nonomura N, Takahara S, Kobayashi E. Non-Invasive Magnetic Resonance Imaging in Rats for Prediction of the Fate of Grafted Kidneys from Cardiac Death Donors. PLoS ONE. 2013, 8(5): e63573. (査読有)

[学会発表](計 3 件)

岩井聡美. 心停止腎臓利用へのさらなる挑戦【基礎】. マージナル腎移植における MSC の効果: ラット腎移植モデルでの検討. 第 50 回日本臨床腎移植学会. 2017.02.17 神戸コンベンションセンター (兵庫県神戸市)

岩井聡美. 獣医臓器再生医療の最前線と現在の限界. 第 12 回日本獣医再生医療学会、上級セミナー. 2017.02.11 プライムセントラルタワー名古屋駅前

店 (愛知県名古屋市)

Junya Kaimori, Satomi Iwai, Masaki Hatanaka, Yoshitsugu Obi, Hidetoshi Tsuda, Naotsugu Ichimaru, Yoshitaka Isaka, Hiromi Rakugi, Shiro Takahara, Eiji Kobayashi. Non-invasive magnetic resonance imaging in rats for prediction of the fate of grafted kidneys from cardiac death donors. The 12th Congress of the International Society for Experimental Microsurgery (ISEM 2014). 2014.04.12 ウェスティン都ホテル京都 (京都府京都市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩井 聡美
(Iwai Satomi)
北里大学・獣医学部・講師
研究者番号: 30566542

(2) 研究分担者

大園 誠一郎
(Osono Seichiro)
浜松医科大学・医学部・教授
研究者番号: 00183228

小林 英司
(Kobayashi Eji)
自治医科大学・医学部・研究員
研究者番号: 00245044

寺谷 工
(Teratani Takumi)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号: 70373404

高山 達也

(Takayama tatsuya)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90324350