様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年 5 月 26 日現在

研究種目：若手研究（B）
研究期間：2007～2008
課題番号：19791096
研究課題名（和文）　ラット腎虚血／再灌流障害後の炎症性サイトカイン発現亢進の解明と薬剤効果
研究課題名（英文）　Clarification of the over expression of inflammatory cytokines in rat kidneys with ischemia/reperfusion injury

研究代表者
齋藤　満（SAITO　MITSURU）
秋田大学・医学部・助教
研究者番号：80400505

研究成果の概要：ラット腎虚血／再灌流（I/R）モデルを作成し、I/R 後、メシル酸ナファモスタット（N/M）投与による腎機能や炎症性サイトカインに着目した。I/R 後は糸球体内皮、尿細管周囲の血管内皮などに炎症性サイトカインの発現が亢進していることが予想され、免疫染色でその局在性の確認や、Real time RT-PCR による mRNA の定量評価などが必要となる。高発現すると予想されるサイトカインが、I/R 障害後どこに局在し、N/M 投与で発現がどう変化するのか、また、腎機能障害を軽減できるかどうか等について検討する。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2007 年度	1,700,000	0	1,700,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総　計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学
キーワード：腎移植

１．研究開始当初の背景

ラット腎・肝において、虚血／再灌流（I/R）障害により糸球体内皮、尿細管周囲の血管内皮、肝類洞内皮で B7 分子（CD80, CD86）や ICAM-1 といった、免疫関連抗原分子の発現が亢進する（Satoh et al. Lab Invest 2002, Kojima et al. Hepatology 2001）ことや、抗酸化剤の Resveratrol 投与により、ラット腎の I/R 障害を軽減し、CD86 の発現亢進が蛋白レベル・mRNA レベルで抑制される（Saito et al. Arch Histol Cytol 2005）ことを報告してきた。I/R 障害に伴う免疫関連抗原分子の発現亢進を抑制することは、臓器障害の軽減や拒絶反応の予防に繋がる可能性がある。

２．研究の目的

これまでの研究でI/R障害による免疫関連抗原分子の発現亢進が臓器障害をもたらす可能性があることを報告してきたが、移植医療ではI/R障害は不可避な事象であり、I/R障害を如何に軽減するかは移植医療の抱える大きな課題である。いっぽう生体腎移植では移植腎機能発現遅延（Delayed Graft Function; DGF）が5－10%に起こるといわれるが、これにより腎機能発現まで管理が困難になるばかりでなく、長期生着率の低下に繋がるとの報告もある。一般にDGFの発生要因としてドナーやレシピエントの年齢、ドナーの高血圧の既往などが挙げられるが、阻血時間の延長に伴うI/R障害も大きな要因とされている。生体腎移植においてDGFが発生しやすいドナーの要因とは何か、また、I/R障害との関連について検討した。

３．研究の方法

対象は2001年7月から2009年4月までに、当科で鏡視下ドナー腎採取術を受けた生体腎移植ドナー146名。DGF：腎移植レシピエントが移植後1週間以内に透析療法を必要とした場合⇒15名、Slow Graft Function（SGF）：移植後5日目の血清Cr>3 mg/dl⇒6名（DGF症例除く）、合計21名（14.4%）をDGF+SGF群とし、移植後早期から腎機能が発現した症例をImmediately Graft Function（IGF）群（125例）とした。ドナーの年齢、性差、BMI、術前腎機能、左右差、摘出方法、手術時間、出血量、阻血時間等を検討項目とし、DGF+SGF群とIGF群の2群間で比較検討した。

４．研究成果

ドナーの背景についてはDGF+SGF群ではIGF群と比較してBMIが有意に高かった（DGF+SGF群 vs. IGF群：25.8 vs. 24.0, p=0.023）。他のファクターでは2群間に有意差を認めなかった。同じBMIでも脂肪の付き方は異なるため、腎門部レベルのCTスライスで、全脂肪面積、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積、腎周囲脂肪面積を測定し、DGFとの関連について検討した。各脂肪面積においてDGF+SGF群とIGF群の間に有意差を認めなかったが、内臓脂肪面積（p=0.035）、腎周囲脂肪面積（p=0.043）はDGF+SGF群で有意に多かった。移植腎機能についてはどの時点においてもDGF+SGF群はIGF群と比較して有意に不良であった。

生体腎移植におけるDGFの発生は移植腎機能を低下させ、長期生着率にも悪影響を及ぼした。ドナー側のDGF発生要因として高BMI、内臓脂肪・腎周囲脂肪量の多さが挙げられたが阻血時間との関連はなかった。

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８件）

① Saito M, et al, Developing multiple lung nodules in a renal transplant recipient with tuberous sclerosis who had undergone bilateral nephrectomy due to renal cell carcinomas, Int J Urol, 15, 257-258, 2008, 査読あり

② Saito M, et al, A case of testicular angiomyolipoma, Int J Urol, 15, 185-187, 2008, 査読あり

③ Saito M, et al, Thrombotic microangiopathy developing in early stage after renal transplantation with a high trough level of tacrolimus, Clin Exp Nephrol, 8, 312-315, 2008, 査読あり

④ 齋藤満ら、腎移植の実際　腎移植手術2）腎移植術、臨床検査、52巻、767-772、2008年、査読無し

⑤ 齋藤満ら、秋田大学における腎移植療法の治療成績、秋田腎不全研究会誌、11巻、2008年、査読無し

⑥ Saito M, et al, Clinical course and pathologic findings of successful second ABO-incompatible renal

transplantation in a patient with donor-specific anti-HLA antibody, Clin Transplant, 21(Sp 18), 54-59, 2007, 査読あり

⑦ 齋藤満ら、特集－「既存抗体陽性症例に対する腎臓移植・肝臓移植・心臓移植」Highly sensitized 腎移植における Rituximab の予防的投与効果、移植、41 巻、559-565、2007 年、査読無し

⑧ 齋藤満ら、免疫学的超ハイリスク症例に対する生体腎移植の経験、秋田腎不全研究会誌、10 巻、83-88、2007 年、査読無し

〔学会発表〕(計 24 件)

① 齋藤満ら、シンポジウム 4　ABO 血液型不適合腎移植に対する治療戦略「AKITA protocol」、第 42 回日本臨床腎移植学会、2009 年、浦安

② Saito M, et al, Implication of Compensatory Hyperfunction of Residual Kidney in Living Donors on Graft Function in Recipient, 第 103 回米国泌尿器科学会、2008 年、オーランド

③ Saito M, et al, CD20 Presenting B Cells Persistently Exist in Peripheral Lymph Nodes rather than Spleen after Low Dose Rituximab Administration in High Risk Renal Transplant Recipients, 第 103 回米国泌尿器科学会、2008 年、オーランド

④ 齋藤満ら、ハイリスク腎移植における Rituximab を用いた脱感作療法の臨床効果、第 96 回日本泌尿器科学会総会、2008 年、横浜

⑤ 齋藤満ら、精巣腫瘍の follow up -Poor prognosis を中心に-、第 238 回日本泌尿器科学会東北地方会（シンポジウム）、2008 年、盛岡

⑥ 齋藤満ら、秋田大学における胚細胞腫瘍 80 症例の臨床的検討、第 64 回秋田県泌尿器科集談会、2008 年、秋田

⑦ 齋藤満ら、二重膜濾過血漿分離交換法（Double Filtration Plasma Pheresis; DFPP）におけるアルブミン（Alb）補充の臨床的検討、2008 年、神戸

⑧ 齋藤満ら、移植腎に発生した移行上皮癌の 1 例、第 24 回腎移植・血管外科研究会、2008 年、神戸

⑨ 齋藤満ら、腎移植患者に対する二重膜濾過血漿分離交換法（Double Filtration Plasma Pheresis; DFPP）におけるアルブミン（Alb）補充の臨床的検討、第 28 回北海道腎移植談話会、2008 年、札幌

⑩ 齋藤満ら、ドナー側因子から見た Delayed Graft Function (DGF)の検討、第 44 回日本移植学会総会、2008 年、大阪

⑪ 齋藤満ら、秋田大学における ABO 血液型不適合腎移植に対する治療戦略とその成績、第 11 回東北移植研究会、2008 年、仙台

⑫ 齋藤満ら、秋田大学における ABO 血液型不適合腎移植に対する治療戦略とその成績、第 12 回秋田腎不全研究会、2008 年、秋田

⑬ Saito M, et al, Implication of Compensatory Hypertrophy of Residual Kidney in Living Donors on Graft Function in Recipient without Remarkable Clinical Events, 米国移植学会 2007、サンフランシスコ

⑭ Saito M, et al, CD20 Presenting B Cells Persistently Exist in Peripheral Lymph Nodes rather than Spleen after Low Dose Rituximab Administration in High Risk Renal Transplant Recipients, 米国移植学会 2007、サンフランシスコ

⑮ Saito M, et al, Which is The Most Preferable Wound Site for Living Donor Who Undergo Laparoscopic Donor Nephrectomy?: A Questionnaire Assessment, The 10th Congress of Asian Society of Transplantation 2007, Pattaya (Thailand)

⑯ Saito M, et al, Implication of Compensatory Hypertrophy of Residual Kidney in Living Donors on Graft Function in Recipient, The 10th Congress of Asian Society of Transplantation 2007, Pattaya (Thailand)

⑰ Saito M, et al, CD20 Presenting B Cells Persistently Exist in Peripheral Lymph Nodes rather than Spleen after Low Dose Rituximab Administration in High Risk Renal Transplant Recipients, The 10th Congress of Asian Society of Transplantation 2007, Pattaya (Thailand)

⑱ 齋藤満ら、ドナー腎摘創傷部位の検討、第 95 回日本泌尿器科学会総会、2007 年、神戸

⑲ 齋藤満ら、ドナー残腎代償性機能亢進の有無と移植腎機能との関連性、第 10 回腎と血管研究会、2007 年、秋田

⑳ 齋藤満ら、ドナー腎摘創傷部位の検討シンポジウム 1　Rituximab の光と影　秋田大学におけるハイリスク腎移植患者に対する Rituximab の投与効果、第 23 回腎移植・血管外科研究会、2007 年、花巻

21 齋藤満ら、ドナー残存腎代償性肥大の有無と移植腎機能との関連性、第 43 回日本移植学会総会、2007 年、仙台

22 齋藤満ら、体腔鏡下ドナー腎摘における

摘出部位の検討、第21回日本Endourology・ESWL学会総会、2007年、東京

23 齋藤満ら、移植腎に発生した移行上皮癌の1例、第27回北海道腎移植談話会、2007年、札幌

24 齋藤満ら、秋田大学における腎移植療法の治療成績、第11回秋田腎不全研究会、2007年、秋田

〔図書〕(計3件)

① 齋藤満ら、Medical Tribune　2009年3月26日号　Vol. 42, No. 13. 第42回臨床腎移植学会　ABO血液型不適合腎移植：抗CD20抗体により治療背積が向上 移植3週前RIT投与でAMR予防. 株式会社メディカルトリビューン、22、2009年

② 齋藤満ら、最新　泌尿器科診療指針　泌尿器科的生検法　―腎生検―、永井書店、435-441、2008年

③ 齋藤満ら、103rd American Urological Association Annual Meeting [Highlights of AUA]. Reports on the Plenary Sessions 泌尿器癌における新たなバイオマーカーの発展、リッチヒルメディカル、24-26、2008年

６．研究組織

(1)研究代表者

齋藤　満 (SAITO MITSURU)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号：80400505

(2)研究分担者

(　　)

研究者番号：

(3)連携研究者

(　　)

研究者番号：