

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08994

研究課題名(和文)人工腎臓を用いた移植医療の確立に向けて - 虚血再灌流障害における樹状細胞の役割 -

研究課題名(英文)The Innovative Therapeutic Strategy in Kidney Transplant - The Roles of Dendritic Cells in IR injury -

研究代表者

上野 琢哉 (UENO, TAKUYA)

東京医科大学・医学部・兼任講師

研究者番号：00296469

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本課題はドナープール拡大に向けた人工腎臓を用いた移植医療確立にむけた基礎研究である。移植臓器は虚血再灌流障害のみならず臓器保存中においても負担・影響を受けることから、数的制限のある移植臓器への質的改善の点からも負担軽減への研究・報告は急務であった。研究期間中の成果の1つとしてFrontiers in Medicineへの論文掲載があり、虚血再灌流時を含めた炎症性サイトカイン是正への血液浄化法による改善効果を報告し、血管内皮障害がIL-6/PAI-1による相互関係が重要であるとの結論に至った。その事は虚血再灌流時における樹状細胞-血管内皮細胞への障害軽減に繋がる重要な成果であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドナープールの減少(移植臓器数のアンバランス：移植希望数/臓器提供数)はこれまでも大きな問題であり、これからも立ち足る事が予想される解決すべき重要課題である。その中で本研究で得られた”新たなドナープール開拓の為に人工臓器の基礎的研究”の成果はそれらを払拭する可能性を秘めている。特に血液浄化カラムを介した新たな臓器保存法の着想(基盤C:23K08746, 樹状細胞-血管内皮障害軽減を介した新たな臓器保存法開発への取組み)に至った経緯は大きく、更なる移植件数の向上に繋がる成果と言える。

研究成果の概要(英文)：Due to the lack of numbers of organ grafts in transplantation, our group has been developing a new organ preservation system to maintain preserved harvested grafts during cold ischemic time. In the current study, our group employed an acute blood purification which has been utilized in ICU and ER settings to rescue patients with sepsis and organ failures due to septic shock and DIC. One of major findings from the current study, we have reported the advantages of acute blood purification/ column in organ preservation system via the reduction of inflammatory cytokines and mediators (Frontiers in Medicine, 2023). In particular, interactions between IL-6 and PAI-1 can be maintained through the system which results in better outcomes in septic patients. It means that employing the system could be a new therapeutic approach to regulate the cytokine storm that is one of major concerns in transplantation research.

研究分野：外科、移植、臓器保存、人工臓器

キーワード：移植臓器 血液浄化 虚血再灌流障害 サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

移植医療におけるドナープール過少の事実はこれまでも大きな問題であり、解決すべき大きな課題であった。移植希望数・臓器提供数のアンバランス（不均衡）は脳死への臓器移植法が定まった1997年から26年経過した2023年まで大きく変わる事はなかったが、昨年（2023年）にはようやく臓器提供延数が1000例を迎えるに至った。

その中で本課題の主題でもある“新たなドナープール開拓”への研究成果には大きな期待があり、人工臓器を用いる事で再現性のある実験計画（1. 虚血再灌流障害での尿細管障害の解明、2. イメージングを用いた技術革新的な免疫学的解明での取り組み）は新たな技術革新性としての重要な面もあった。

2. 研究の目的

臓器提供数が少ない本邦においては、ドナープール拡大にむけた取り組みと同様に、稀少な移植臓器への質的低下への改善を目指した研究開発は重要な課題である。血液浄化法を用いた移植臓器への新たな臓器保存の開発は、拒絶反応の原因でもある樹状細胞（宿主：ドナー）への免疫学的治療にも繋がる可能性を秘めた重要な課題であり、これまで敗血症や救急医療の急性期医療で用いられてきた血液浄化法を移植医療という臓器保存や虚血再灌流という多くの課題が山積する分野で臨床応用する事の意義は高い。

移植臓器を含めた細胞レベルへの影響を及ぼすと考えられるサイトカインの推移経過を経時的に測定する事で、再灌流障害の根幹でもある血管内皮細胞や急性腎障害の障害部位への同定や発生機序が明らかになる事で臓器保存下、虚血再灌流時における移植臓器への負担軽減を可能とし、移植医療の拡大に向けた治療戦略の開発にも繋がる。

本課題では ① 血液浄化による細胞の恒常性維持、 ② 新たな免疫抑制剤系統である Co-Stimulatory Molecules（副シグナル）の移植医療における有用性、③ 人工臓器による尿細管障害の形態学的（イメージング）ならびに生物学的（バイオマーカー）検証として展開した。

3. 研究の方法

血液浄化法による恒常性維持に向けた抗炎症効果の判定として血液・尿（L-FABP）を基礎的データとして敗血症患者66名より採取。時間的には3時点（治療前、治療直後、24時間後）で血圧、体温等も測定し循環動態への影響を検証し、更には樹状細胞や血管内皮障害の機序解明に向けたデータ解析・検証も行った。これらの基礎データを基にストレス下（臓器保存下、虚血再灌流時）である急性腎障害におけるはネズミの腎臓移植モデルを用いて、共同研究施設である米国 Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School での生体顕微鏡（Intra Vital Microscopy : IVM）下でのイメージング撮影を様々な設定環境（T細胞-樹状細胞-血管内皮細胞とのクロストークを中心に移植臓器、リンパ組織、脾臓等）で行った。

4. 研究成果

研究期間中であった2020～2023年は新型コロナウイルス感染症という世界的にも移動や行動制限が課せられており十分な成果を達し得なかった点多々あったが、生体腎移植や献腎移植のみならず多くの敗血症患者への急性期医療に従事した。結果として研究最終年度の2023年にはヨーロッパ国際透析学会（ドイツ、ベルリン：Cytokine modulation in abdominal septic shock via the crucial role of IL-6 signaling in endothelial dysfunction）での発表を皮切りにアメリカ移植学会（米国、サンディエゴ：Diagnosis of acute graft rejection after kidney transplantation using metabolic profiling of biofluids）での共同発表、国際英文誌への原著論文掲載（Frontiers in Medicine: Impact Factor 3.9）に繋がった。またヨーロッパ移植学会（ギリシャ、アテネ：THE IMPORTANT ROLES OF DENDRITIC CELLS IN TRANSPLANTATION）への演題採択等、これまでの成果を発表報告し得た。

研究全体としての成果は、研究開始当初の目標であった ① 血液浄化による細胞の恒常性維持に関する問いに関しては十分に解明し得た。

特に炎症性サイトカインの代表である IL-6 への時間的な経時的改善効果は顕著であった。また血管内皮細胞障害のマーカーである PAI-1 に関しても十分な改善効果を示せた（図1）。同様に血圧に関する改善効果もサイトカイン同様に経時的改善効果は顕著であったが、死亡群に関しては持続的血液浄化の非使用群で改善が無かった。しかしながらこの差が持続的血液浄化によるサイトカイン除去効果の重要性（細胞の恒常性維持の重要性）を決定づける結果となった。つまりは、“ストレス下における樹状細胞-血管内皮細胞の細胞間クロストークの重要性”の発見に繋がりが（図2）、これまで敗血症や救急医療の急性期医療で用いられてきた血液浄化法を虚血

再灌流障害というストレスフルな環境下に転用する事は、細胞の恒常性維持・是正の観点からも意義があるとの結論に至った。
 これらの研究成果は、これまでの移植医療で課題であった ① ドナープールへの解消や ② 虚血再灌流障害 を人工臓器やイメージングといった革新的な手法で解決し得た新たな一歩であり、移植を待ち続ける患者さんやそのご家族への大きな希望となりうる成果である。

図1 : Dynamic level of IL-6, PAI-1 and IL-1ra following CRRT

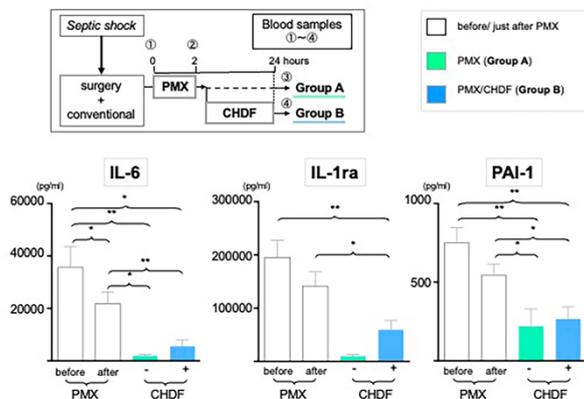
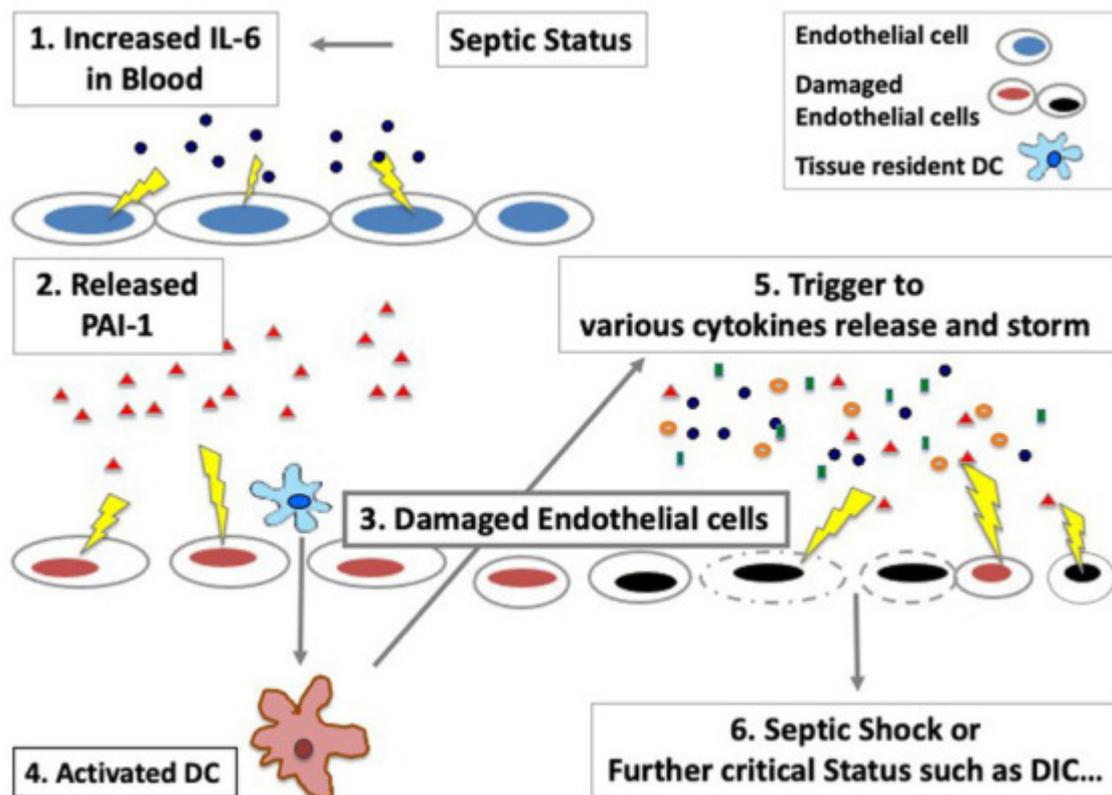


図2 : The important roles of endothelial cells in sepsis in the maintenance of cytokine storm



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ueno Takuya, Ikeda Toshiaki, Okihara Masaaki, Akashi Isao, Yokoyama Takayoshi, Kihara Yu, Konno Osamu, Nakamura Yuki, Iwamoto Hitoshi, Ueno Yu, Chandraker Anil	4. 巻 10
2. 論文標題 Cytokine modulation in abdominal septic shock via the crucial role of IL-6 signaling in endothelial dysfunction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fmed.2023.1042487	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Takuya Ueno, Toshiaki Ikeda, Masaaki Okihara, Isao Akashi, Takashi Oda, Hitoshi Iwamoto, Yu Ueno, Anil Chandraker
2. 発表標題 Cytokine modulation in abdominal septic shock via the crucial role of IL-6 signaling in endothelial dysfunction
3. 学会等名 E-ISFA 2023, the Joint 14th ISFA World Congress and 4th E-ISFA European Congress (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hitoshi Iwamoto, Osamu Konno, Masaki Okihara, Isao Akashi, Yu Kihara, Takuya Ueno, Masahiro Sugimoto
2. 発表標題 Diagnosis of acute graft rejection after kidney transplantation using metabolic profiling of biofluids
3. 学会等名 American Transplant Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takuya Ueno, Toshiaki Ikeda, Masaaki Okihara, Isao Akashi, Takashi Oda, Hitoshi Iwamoto, Yu Ueno, Anil Chandraker
2. 発表標題 THE IMPORTANT ROLES OF DENDRITIC CELLS IN TRANSPLANTATION
3. 学会等名 ESOT (The European Society for Organ Transplantation) Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩本 整 (Iwamoto Hitoshi) (00338831)	東京医科大学・医学部・教授 (32645)	
研究分担者	竹内 裕紀 (Takeuchi Hironori) (20439912)	東京医科大学・医学部・薬剤部長 (32645)	
研究分担者	高原 史郎 (Takahara Shiro) (70179547)	大阪大学・医学系研究科・招へい教授 (14401)	
研究分担者	池田 寿昭 (Ikeda Toshiaki) (90246182)	東京医科大学・医学部・教授 (32645)	
研究分担者	尾田 高志 (Oda Takashi) (90531187)	東京医科大学・医学部・教授 (32645)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

米国	Brigham and Women's Hospital	Harvard Medical School		
米国	Massachusetts General Hospital	Harvard Medical School		