

レシピエント骨髄細胞移植によるドナー腎
血管内皮細胞再生と血管内皮細胞キメラ誘導

研究課題番号 (15390486)

平成15～18年度 科学研究費補助金
基盤研究 (B) 研究成果報告書

平成19年3月

研究代表者 齋藤和英
(新潟大学医歯学総合病院 講師)

目 次

1. はじめに
2. 研究組織
3. 研究経費
4. 研究成果

はじめに

腎移植の成績は近年飛躍的に向上した。これは腎保存法ならびに免疫抑制療法の進歩によるところが大きい。

移植腎は虚血再灌流障害、移植腎拒絶反応による腎障害に常にさらされており、これらの障害を最小限に食い止めることは移植腎の長期生着には必要不可欠の課題であった。

移植にさいしてはドナー腎摘出、体外灌流冷却保存による虚血再灌流障害が最初に起こる。さらに ABO 血液型不適合腎移植においては、ドナー腎の血管内皮細胞表面に発現された血液型抗原に対する抗体がレシピエントの血液中に存在するため、腎微小循環で抗原抗体反応が発症し、移植腎を喪失する危険性がある。

すなわち腎微小循環における血管内皮細胞傷害の軽減と修復が大きな臨床的課題の一つであった。冷却灌流保存液の進歩と抗体産生を効果的に抑制するための脱感作療法の開発により、臨床成績は向上しているが、避けて通れない虚血再灌流障害と ABO 不適合移植以外でもみられる抗 HLA 抗体をはじめとする抗ドナー抗体を原因とした液性拒絶反応の克服は依然として移植医療における最大の課題である。

本研究では臨床モデルである ABO 血液型不適合腎移植における問題点とわれわれの取り組み、近年の成果を念頭におき、GFP ラット骨髄移植モデルを用いて、急性腎炎、慢性腎炎、虚血再灌流障害モデルにおける腎微小循環の改善の可能性を研究してきた。

一連の研究では、様々な原因による腎微小循環系の血管内皮細胞障害にたいして、骨髄移植が血管内皮細胞を修復し、腎小循環血行動態を改善し、長期的にも腎糸球体硬化病変の発症進展を抑制する効果を確認することができた。

骨髄移植によって骨髄由来の血管内皮細胞前駆細胞が微小腎微小循環系血管内皮細胞障害を修復することを明らかにできた一連の研究結果が、臨床における移植腎虚血再灌流障害の克服、ABO 血液型不適合腎移植、抗 HLA 抗体関連の抗体関連型液性拒絶反応の克服と移植腎長期生着に寄与する論理的な基盤になりうることを示されたと考えている。

今後も研究を継続し、臨床成績の改善に結びつける努力を続ける所存であるが、本科学研究費交付の最終年度に当たり、これまでに得られた成果をここにまとめて報告する次第である。皆様のご教示、ご批判を賜れば幸いである。

研究組織

研究代表者 齋藤和英 新潟大学医歯学総合病院 泌尿器科講師

研究協力者 高橋公太 新潟大学大学院 医歯学系 腎泌尿器病態学分野教授

研究協力者 追手 巍 新潟大学大学院 医歯学系 腎研究施設機能制御学分野教授

研究経費

	直接経費	間接経費	合計
平成15年度	5,200	0	5,200
平成16年度	3,200	0	3,200
平成17年度	2,700	0	2,700
平成18年度	1,500	0	1,500
合計	12,600	0	12,600

(金額単位:千円)

研究成果

著書・編著

1. Kota Takahashi
Accommodation in ABO Incompatible Kidney Transplantation
ELSEVIER Science, B.V. Amsterdam. 2004.
2. Edited by Kota Takahashi
ABO-incompatible Organ Transplantation from Japan
International Congress Series 1292
ELSEVIER Science, B.V. Amsterdam. 2006.

論文

(欧文論文)

(基礎医学)

1. Khan Fahima et al.
Alterations of cell adhesion molecules in human glomerular endothelial cells
in response to nephritis associated plasminogen receptor
Nephron Exp Nephrol 2007;105 : e53-64
2. Mahamood J et al.
Local delivery of angiotensin receptor blocker into the kidney ameliorates
progression of experimental glomerulonephritis
Kidney Int 2006 ;70 : 1591-1598.
3. Kawamura K et al.
Turbulence of glomerular hemodynamics involved in progressive
glomerulosclerosis
Kidney Int 2006 ; 69 : 1792-1798.
4. B Li et al.
Bone marrow cell infusion ameliorates progressive glomerulosclerosis in an
experimental rat model
Kidney Int 2006 ; 69 : 323-330.

5. Yao J et al.
Synergistic effects of PDGF-BB and camp-elavating agents on expression of connexin-43 in mesangial cells
Am J Physion Renal Physiol 2006 ; 290 : F1083-F1093.
6. Igarashi K et al.
Bone marrow cells contribute to regeneration of damaged glomerular endothelial cells
Kidney Int 2005 ; 67 : 1925-1933.
7. Harada T et al.
Establishment of immortalized human glomerular endothelial cell lines and their application
Nephron Exp Nephrol 2005 ; 99 : e38-e45.
8. Morioka T et al.
The characterization of a specific Thy-1 molecular epitope expressed on rat mesangial cells
Kidney Int 2004 ; 66 : 2214-2223.
9. B.Li et al.
Real-time observation of glomerular hemodynamic changes in diabetic rats : Effects of insulin and ARB
Kidney Int 2004 ; 66 : 1939-1948.

(臨床医学)

1. Saito K et al.
Pinpoint-targeted immunosuppression :anti-CD20?MMF desensitization with anti-CD25 in successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy
Xenotransplantation 2006 ; 13 : 111-117.
2. Kobayashi T and Saito K.
A series of surveys on assay for anti-A/B antibody by Japanese ABO-incompatible Transplantation Committee

Xenotransplantation 2006 ; 13 : 136-140.

3. Takahashi K and Saito K

Present status of ABO-incompatible kidney transplantation in Japan

Xenotransplantation 2006 ; 13 : 118-122.

4. Sugiyama K et al.

Correlation between pharmacological efficacy of cyclosporine A and Tacrolimus, Evaluated by Lymphocyte Immunosuppressant Sensitivity Assay(LIST) with MTT Assay procedure in Renal Transplant Recipients
Journal of Immunoassay and Immunopharmacology 2006 ; 27 : 195-205.

5. Ohta T, et al.

Kidney transplantation in pediatric recipients with mental retardation :
Clinical results of a multicenter experience in Japan.

Am J Kidney Dis. 2006 ; 47 : 518-527.

6. Imai N et al.

Immunohistochemical evidence of activated lectin pathway in kidney allografts with peritubular capillary C4d deposition

Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 2589-2595.

7. Takahashi K et al.

Successful results after 5 years of Tacrolimus therapy in ABO-incompatible kidney transplantation in Japan.

Transplant Proc 2005 ; 37 : 1800-1803.

8. Takahashi K

A New concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation

Clin Transplant 2005 ; 19S14 : 76-85.

10. Motoyama O et al.

A prospective trial of steroid withdrawal after renal transplantation treated with cyclosporine and mizoribine in children : Results obtained between 1990 and 2003.

Pediatric Transplant 2005 ; 9 : 232-238.

11. Akiyama T et al.

Mizoribine in combination therapy with Tacrolimus for living donor renal transplantation : Analysis of a nationwide study in Japan.

Transplant Proc 2005 ; 37 : 843-845.

12. Sugiyama K et al.

Immunosuppressive efficacy of mycophenolate mofetil when compared with azathioprine and mizoribine against peripheral lymphocytes from renal transplant recipients.

Transplant Int 2005 ; 18 : 590-595.

13. Takahashi K et al.

Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan.

Am J Transplant 2004 ; 4 1089-1096.

14. Takahashi K

Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation : Why do kidney grafts survive?

Transplant Proc 2004 ; 36S2S : 193S-196S.

(和文論文)

(基礎医学)

1. 追手 巍

糸球体腎炎：発症、進展そして糸球体硬化

日本病理学会誌 2006 ; 95(2) : 33-44.

2. 追手 巍

糸球体微小循環系における細胞連関

腎と透析 2006 ; 60(3) : 513-518.

3. 追手 巍

糸球体微小循環の血行動態

腎と透析 2005 ; 59(5) : 787-792.

4. 武田哲・佐藤啓 他

ATS 腎炎におけるメサンギウム融解後の糸球体再構築
新潟医学会雑誌 2005 ; 119(3) : 199-204.

(臨床医学)

1. 齋藤和英、高橋公太

わが国における ABO 血液型不適合腎移植の現況報告 2005
ABO 血液型不適合移植の新戦略 2006 ; 3-13. : 日本医学館 2006、東京

2. 中川由紀 他

リツキシマブを用いた ABO 血液型不適合腎移植
ABO 血液型不適合移植の新戦略 2006 ; 64-71. : 日本医学館 2006、東京

3. 齋藤和英、高橋公太

ABO 血液型不適合腎移植
総合臨床 2006 ; 55(8) : 2024-2027.

4. 高橋公太

ABO 血液型不適合腎移植における新しい知見
—ABO 血液型関連抗原による急性抗体関連型拒絶反応の分類—
移植 2006 ; 41(3) : 243-254.

5. 中川由紀 他

長期生着をめざして —ABO 血液型不適合腎移植—
今日の移植 2006 ; 19(5) : 559-565.

6. 高橋公太

ABO 血液型不適合腎移植から学んだこと
今日の移植 2006 ; 19(4) : 390-409.

7. 中川由紀 他

ABO 血液型不適合腎移植
腎と透析 2006 ; 60(2) : 283-287.

8. 高橋公太

ABO 血液型不適合腎移植における免疫学的順応のメカニズム
泌尿器外科 2005 ; 18(4) : 287-293.

9. 齋藤和英 他

導入療法：脾摘を行わない ABO 血液型不適合腎移植
腎移植・血管外科 2005 ; 17(2) : 100-108.

10. 中川由紀 他

移植後細菌感染を契機に急激な抗血液型抗体上昇を認めた ABO 血液型不適合
腎移植の 1 例
腎移植・血管外科 2005 ; 17(1) : 77-82.

11. 中川由紀 他

ABO 血液型不適合腎移植の術前後の管理
—DFPP による合併症について—
日本アフェレシス学会雑誌 2005 ; 24(2) : 199-203.