

中島 歩

教授 腎臓内科学教室(腎臓内科、再生医療)



KEYWORDS

- 腎臓病学
- 透析療法
- 再生医療
- 線維化
- 炎症
- 時間生物学
- 動脈硬化

SEEDS

- 腎臓領域の研究手技
- 間葉系幹細胞の樹立・培養法
- 細胞外小胞

NEEDS

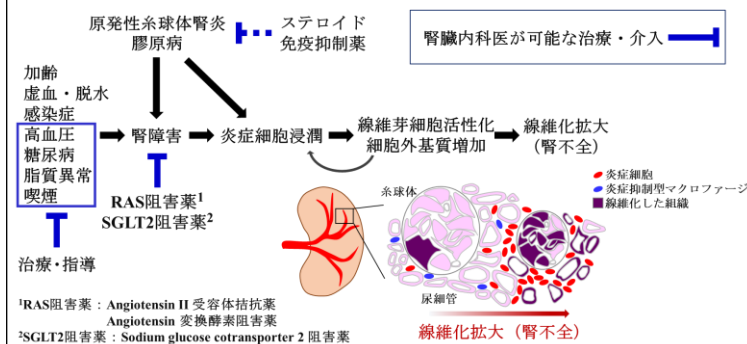
- 臨床応用・臨床試験に関する共同研究

日本における透析患者数は34万人を超え1.5兆円以上の医療費を費やしている。また、透析患者の予備群である慢性腎臓病患者は1300万人を超えて増加傾向であり、腎障害の

進行を遅らせて透析療法を回避させることは喫緊の課題である。慢性腎臓病患者の腎不全への進行を抑制するこれまでの治療法は、右上図のように生活習慣病の治療にレニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬を加えたものが主体であり、近年ではナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)阻害薬の有効性も報告されているが、透析導入患者数は年間4万人に達している。このような背景からも、腎不全への進行を抑制するためには既存の治療法では限界があり、新規治療法の開発に期待が集まっている。

障害を受けた糸球体周辺や尿細管・間質には炎症細胞の浸潤が認められ、炎症細胞浸潤の遷延が線維芽細胞を活性化し、線維化を拡大させることから、抗炎症作用と抗線維化作用を有する間葉系幹細胞(MSC)は新規の治療法として期待できる。しかし、MSCは健康な生体内では休止状態であり、障害組織の免疫細胞から放出されるサイトカインなどを感知して抗炎症作用を発揮する活性型に変化する(右図)ことと同様に、

慢性腎臓病から腎不全に至る機序と現在の治療法



血清含有培地で培養したMSCでは血管内に投与されたMSCの一部のみが活性型になるだけでなく、活性型になるまでに時間を要するために十分な治療効果を発揮できない。

近年、我々は無血清培地を基礎培地として投与直後から強い治療効果を発揮するMSCの培養法を確立した。無血清培地を用いることで、ウイルス感染や増殖能の低下といった血清含有培地の問題点を克服できる。さらに、無血清培地で培養したMSCは、炎症細胞浸潤を早期から阻害する Tumor necrosis factor- α -induced protein 6(TSG-6) の分泌が増加すること、マクロファージのフェノタイプを炎症抑制系へ誘導すること、CD4陽性T細胞を制御性T細胞に誘導することで、強い抗炎症作用を発揮する。令和3年度AMED再生医療等実用化研究事業の支援を得て「慢性腎臓病患者の腎不全への進行抑制を目的とする無血清培地で培養した自家脂肪由来間葉系幹細胞の移入療法(PREMISE trial)jRCTb060220083」を実施したが、投与するMSCには安全性・有効性ともに更なる改善が期待できる：大量のMSCを血管内に投与する際には、血栓形成と細胞塞栓を生じるリスクがある。現在、これを克服するための培養方法を確立して、更なる治療効果の向上を目指して研究を継続している。

日本における透析導入患者数は年間4万人に達しているが、その平均年齢は71歳と高齢化が進んでいる。高齢になるにつれて代謝が低下すると、少ない残腎機能でも透析導入を回避できる。今後の臨床試験で安全性・有効性を確認して、この治療法をできるだけ早く一般の慢性腎臓病患者さんに届けられたらと願っている。

MSCを用いた細胞療法～治療効果～

