北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	骨髄由来間葉系幹細胞を用いた糖尿病性腎症の治療効果-電子顕微鏡的解析-
Author(s) 著　者	小成, 直人
Degree number 学位記番号	第 37 号
Degree name 学位の種別	修士（医科学）
Issue Date 学位取得年月日	2014-03-31
Original Article 原著論文	
Doc URL	
DOI	
Resource Version	

「修士論文内容要旨」

報 告 番 号　　第　３７　号　　氏　　名　小成　直人

修士論文題名

「骨髄由来間葉系幹細胞を用いた糖尿病性腎症の治療効果 −電子顕微鏡的解析−」

内容要旨

【背景・目的】Ⅰ型およびⅡ型糖尿病患者では糖尿病性腎症の発症リスクが高く，糖尿病性腎症は慢性腎不全の原因となる．これまでの再生医学の研究では，幹細胞を in vivo で動物に投与し，臓器機能の改善が起こることは示されても，実際に超微細形態学的に細胞や組織が元通りになるかどうかを調べた研究は極めて少ない．我々は，糖尿病モデル動物に骨髄由来間葉系幹細胞(Bone marrow derived-mesenchymal stem cells，以下 BM-MSCs）を静脈投与することで糖尿病性肝障害や腎障害が改善することを報告してきた．本研究の目的は，電子顕微鏡を用いて糖尿病患者と糖尿病モデルマウスにおいて腎の超微細構造を観察すること，および糖尿病モデルマウスの腎障害に対する BM-MSCs の治療効果を評価することとした．

【方法】非糖尿病および糖尿病患者の腎臓は札幌医科大学倫理委員会承認後，患者の同意のもとに，腎腫瘍摘出手術を行った腎臓の正常組織の一部を固定し，電子顕微鏡で観察した．糖尿病モデルマウスはストレプトゾトシン(STZ)150 mg/kg 腹腔内投与および 36 週間の高脂肪食(HFD)給餌により誘発させた．STZ 投与 12 週後，又は HFD 給餌 28 週後，2 週間に 1 回，計 4 回，ラット BM-MSCs(1.0×10^4 個/g 体重)を尾静脈投与した．マウスは STZ 投与 22 週後，HFD 給餌 36 週後の時点で潅流固定を行い，電子顕微鏡で観察した．

【結果】糖尿病性腎症進行期の患者と糖尿病モデルマウスの形態学的所見は類似しており、糸球体においてはメサンギウム領域の拡大，血管内皮細胞障害，基底膜肥厚，ポドサイトの障害，尿細管周囲間質の拡大と線維化，間質細胞の増加，尿細管周囲血管内皮細胞障害，近位尿細管上皮細胞のミトコンドリア障害と基底膜肥厚を認めた．また，糖尿病モデルマウスに対する BM-MSCs 治療は，腎の形態学的異常を改善した．

【考察】電子顕微鏡による超微細形態学的観察において，糖尿病患者と糖尿病モデルマウスでは類似の異常所見が得られたことにより，同様のメカニズムが関与していると考えられる．また，糖尿病モデルマウスにおいて，BM-MSCs 治療により腎障害が改善したことから，BM-MSCs 治療は糖尿病性腎症に対する新しい治療法になりうることが示された．

論文審査の要旨及び担当者

（平成 26 年 3 月 31 日授与）

報告番号	第　３７　号	氏　名	小成　直人
論文審査担当者	主査　教授　藤宮　峯子	副査　教授　三浦　哲嗣	
	副査　准教授　小船　雅義		

論文題名	骨髄由来間葉系幹細胞を用いた糖尿病性腎症の治療効果 −電子顕微鏡的解析−

糖尿病性腎症は、細小血管障害を基盤とする糖尿病の三大合併症の１つであり、最終的に慢性腎不全を引き起こす。治療法としては、血糖・血圧のコントロールや蛋白制限食等が行われるが、厳格なコントロールにも関わらず悪化する症例が多く、腎障害に対する根本的治療には至っていない。近年、糖尿病性腎症に対する治療法として間葉系幹細胞（Mesenchymal stem cells, 以下 MSCs）投与の有用性が示されている。

本研究の目的は、電子顕微鏡を用いて①糖尿病患者と糖尿病モデルマウスにおいて腎の超微細構造を観察すること､および②糖尿病モデルマウスの腎障害に対する骨髄由来MSCs (Bone marrow derived-MSCs, 以下 BM-MSCs) の治療効果を電子顕微鏡的に評価することである。

糖尿病性腎症進行期の患者と糖尿病モデルマウスの形態学的所見は類似しており、糸球体においてはメサンギウム領域の拡大、血管内皮細胞障害、基底膜肥厚、ポドサイトの障害、尿細管周囲間質の拡大と繊維化、間質細胞の増加、尿細管周囲血管内皮細胞障害、近位尿細管上皮細胞のミトコンドリア障害と基底膜肥厚を認めた。また、糖尿病モデルマウスに対する BM-MSCs 治療は、腎の形態学的異常を改善した。以上のことから、BM-MSCs 治療は糖尿病性腎症に対する新しい治療法となりうることが示された。

糖尿病性腎症に対する BM-MSCs の治療効果を電子顕微鏡的に評価した本研究は学術的意義が極めて大きく、学位（医科学）の授与に値するとの評価を論文審査委員全員より頂いた。