

令和元年度成果報告（WEB公表様式）

対象者		助成活動概要	成果報告
岡山大学大学院医歯薬学部総合研究科腎・免疫・内分泌代謝学	喜多村真治	人工知能を使用した腎病理傾向診断ツールの開発	本学の倫理委員会承認後、当院で行った腎病理画像の中から、蛍光画像を使用した。通常、糖尿病性腎症は顕微鏡画像から診断することが多く、特徴が少ない蛍光画像はあまり使用されない。今回我々は、特徴が少ないと考えられている蛍光画像を使用して、糖尿病性腎症と非糖尿病性腎症の判別をディープラーニングにて行ったところ、蛍光画像から高率に判別できることが示された。また、腎臓専門医の診断と比較したところ、AIの方が判別は高率だった。このことから、AIは通常使用しない病理画像からも特徴を抽出し、判断することが示唆され、人間の誤診を予防し得るツールになりえることが示唆された
岡山大学大学院医歯薬学部総合研究科腎・免疫・内分泌内科学	辻 憲二	慢性腎臓病におけるSemaphorin3Aを標的とした腎線維化の抑制	慢性腎臓病におけるSemaphorin3Aを標的とした腎線維化の抑制について検討を行った。一側性尿管結紮腎線維化マウスモデルを用いて検討したところ、Semaphorin3A阻害剤投与によってEpithelial-Mesenchymal Transition (EMT) の抑制を介して腎線維化を部分的に抑制することを解明した。同様にIn vitroの系においてもTGF-β1によって惹起される尿細管上皮細胞のEMTはSemaphorin3A阻害剤投与によって抑制されることを証明した。これらの研究成果は、第63回日本腎臓学会学術総会において報告した。
京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学	西田 眞佐志	エリスロポエチンの間質浸潤マクロファージを介する腎線維化抑制効果の検討	マウス片側尿管結紮 (UUO) モデルを用い、UUO後期 (day 7-13) にrHuEリスロポエチン (Epo) 1000 U/kgの連日腹腔内投与を行ったところ、UUO day14においてコントロール群と比べ腎組織マッソン染色および抽出液中hydroxyproline定量による腎線維化の軽減、腎組織中1型collagen mRNA発現の低下、間質浸潤F4/80陽性マクロファージ数の減少 およびCD206陽性M2マクロファージ数の増加を認めた。EpoがM2マクロファージを介して腎線維化の修復を促進させる可能性が示唆された。
東京慈恵会医科大学 腎臓高血圧・内科	齊藤 弥積	異種間での腎間質前駆細胞置換法による腎間質領域を含めた移植可能な腎臓再生の検討	Foxd1陽性間質前駆細胞をジフテリアトキシンで除去できる遺伝子改変マウス (Foxd1DTRマウス) を作成した。この遺伝子改変マウスの腎原基にマウスまたはラットの胎仔腎から幼若な間質の細胞表面マーカーであるPDGFRαを用いて抽出した腎間質前駆細胞をジフテリアトキシンと共に移植し、器官培養したところホストの間質前駆細胞からドナー由来の細胞への置換に成功した。また、その腎原基をNOGマウスへ移植し2週間後に回収し免疫染色したところ同種間と異種間で腎間質の再生を認めた。
九州大学病院 腎疾患治療部/第一外科	野口 浩司	腸管ディスバイオシスによる移植免疫メカニズム	歯周病が腸管ディスバイオシスを惹起した結果、糖尿病などの全身疾患を引き起こすことに着目して代表的な歯周病菌であるP. gingivalis菌の培養を行った。培養した菌をマウスへ経口投与した後同種皮膚移植を行い、コントロール群との生着率を比較することで腸内細菌叢の変化が拒絶反応へ及ぼす影響を検討している。腸管ディスバイオシスを起こしたマウスに拒絶反応が起こりやすいこと、またそのTreg/Th17比にも影響している可能性が示唆されている。それらの成果を第33回日本バイオセラピー学会のシンポジウムで『歯周病病原菌を用いた腸管ディスバイオシスによる移植免疫メカニズム』として報告した。
東急病院	山中 修一郎	ヒト腎臓再生に向けたTamoxifen駆動腎前駆細胞除去マウスの解析	これまで動物の胎生期腎臓を発生足場に、外来性の腎前駆細胞から機能をもったネフロン再生を報告した。外来性腎前駆細胞の再生寄与度を向上させるため足場側の宿主腎前駆細胞を除去する必要性があった。これまでのモデルではヒト細胞が使用できないジフテリアトキシンを投与するモデルであった。そこでヒト細胞を使用可能とするため、タモキシフェンを除去薬剤に用いた新たなモデルを開発した。本モデルでもこれまでと同様にネフロンの再生が示された。今回本成果はFujimoto T, Cell reports, 2020に報告した。
自治医科大学総合医学 I (腎臓内科)	大河原 晋	保存期CKD症例における脳内酸素動態とヘモグロビン値を含む栄養学的指標の関連について	本研究開始時の症例登録数は120例であり、現在、観察開始6か月後のフォローアップを順次、行っている。本研究開始時の登録症例を対象とした横断研究では、保存期CKD症例の脳内局所酸素飽和度 (rsO2) はヘモグロビン濃度、血清アルブミン濃度に加えて、エネルギー摂取量、エネルギー摂取量/食塩摂取量と有意な正の関連を示したことから、十分なエネルギー摂取と適切な食塩制限は脳内酸素動態の維持および改善に重要であることを報告した (PLoS One, 2019)。今後、登録後6か月の観察結果を前述した結果を参考にし、解析・報告する予定である。
東京女子医科大学	山川 貴史	間葉系幹細胞を用いた新規免疫寛容誘導法の確立	マウス骨髄および脂肪から安定した間葉系幹細胞を効率的に樹立することに成功した。間葉系幹細胞の免疫寛容誘導への効果を in vitroで検証したところ、培養系を用いた実験では、Treg誘導、免疫寛容に関連する各種サイトカインが有意に上昇することを確認することができた。現在、マウスの移植モデルを用いて、In vivoでの検証を継続中である。