

Chitin powder enhances growth factor production and therapeutic effects of mesenchymal stem cells in a chronic kidney disease rat model

*¹ 藤田医科大学医療科学部診断支援機器科学分野,

*² 藤田医科大学サージカルトレーニングセンター, *³ 藤田医科大学保健衛生学部看護学科

堀 秀生*¹, 酒井 一由*², 大橋 篤*¹, 中井 滋*³

Hideo HORI, Kazuyoshi SAKAI, Atsushi OHASHI, Shigeru NAKAI



1. 目的

間葉系幹細胞(MSC)は慢性腎臓病(CKD)治療に有望視されているが、最適な培養条件や投与方法は未確立である。従来の研究では、生分解性ポリ乳酸(PLA)不織布を用いてMSCを損傷部位に局在させるデバイスを開発し、CKDモデルラットにおける治療効果を検証した。その結果、尿中タンパク質の低下や糸球体硬化の抑制が確認されたものの、血液透析の導入を回避するほどの効果は得られず、肝細胞増殖因子(HGF)の産生促進に対して血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の産生が抑制されることや、多核巨細胞の形成が課題として残った¹⁾。

本研究では、生体適合性と生分解性に優れたキチンを新たな高分子材料として採用し、脂肪由来MSC(ADSC)との組み合わせによる成長因子産生能を評価した。さらに、アドリアマイシン誘発CKDモデルラット(ADR誘発腎症ラット)を用いて、その治療効果を検討した。

2. 方法

ラット由来ADSCをキチン不織布に捕捉し、またはキチン粉末を添加して培養し、それぞれのHGF・VEGF産生量を測定した。次に、ADR誘発腎症ラットを作製し、キチン粉末と共培養したADSC(C-ADSC)および通常培養の

ADSC(N-ADSC)を尾静脈から投与した。6週間後に尿中タンパク質を測定し、腎保護効果を評価した。また、糸球体上皮細胞のスリット膜関連分子であるポドシンの発現を免疫組織染色により解析した。

3. 結果

キチン不織布によるADSCの捕捉率は $90.2 \pm 5.2\%$ であったが、HGFおよびVEGFの産生を明確に促進しなかった(図1a)。一方、キチン粉末を添加して培養したADSCはHGFおよびVEGFの産生を有意に増加させた。HGFおよびVEGFの産生量はキチン粉末の濃度依存的に増加し、それぞれの最適濃度は2 mgおよび4 mgであった(図1b)。

ADR誘発腎症ラットへの投与試験では、C-ADSC投与群において尿中タンパク質が有意に抑制された(図2a)。さらに、ポドシン発現量はC-ADSC群で有意に維持され、腎糸球体の保護作用が示唆された(図2b)。

4. まとめ

キチン粉末を用いたADSCの培養はHGFおよびVEGFの産生を促進し、ADR誘発腎症ラットにおいて尿中タンパク質の抑制およびポドサイト損傷の軽減に寄与した。従来のPLA不織布を用いた治療法は外科的処置を伴うため、繰り返しの投与が困難であったが¹⁾、本研究のC-ADSCを用いた治療法は非侵襲的に投与でき、複数回の投与が可能である。また、ADSCのパラクライン効果は細胞数に依存するが²⁾、MSCの数を増やすと肺塞栓症による死亡のリスクがある³⁾。本研究の治療法は、ADSCのパラクライン作用を強化することで、投与細胞数を抑えつつ治療効果を維持できる可能性がある。

本受賞レポートの対象論文はJ Artif Organs誌に掲載されています。Hori H, Sakai K, Ohashi A, et al. J Artif Organs 26: 203-11, 2023

■ 著者連絡先

藤田医科大学医療科学部診断支援機器科学分野
(〒470-1192 愛知県豊田市沓掛町田楽ヶ窪1-98)
E-mail. hori@fujita-hu.ac.jp

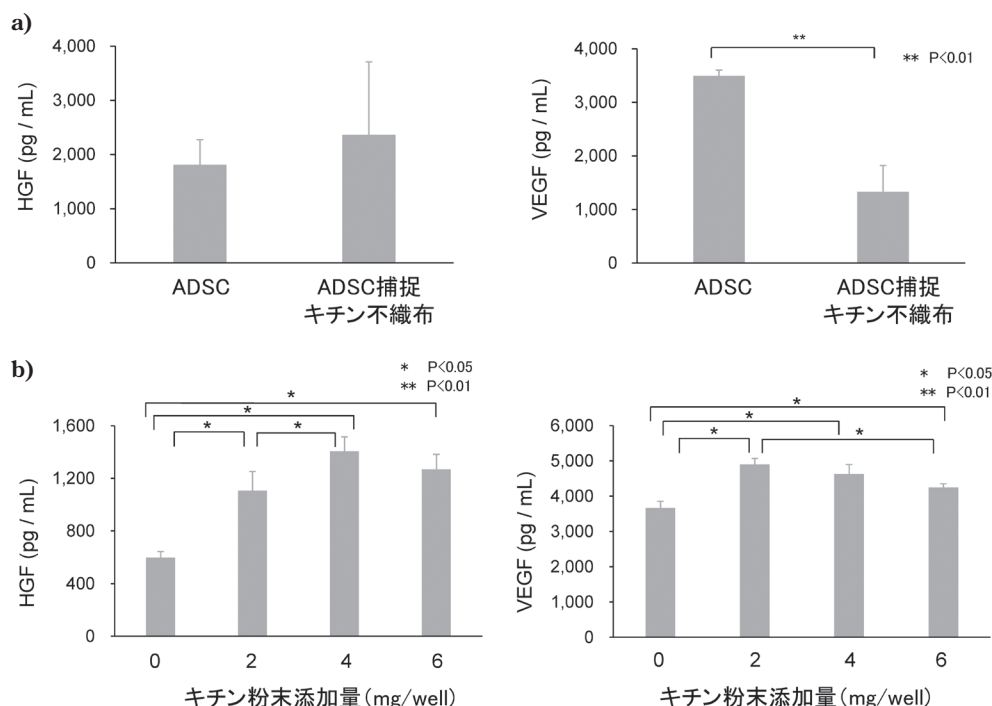


図1 キチン不織布とキチン粉末の成長因子産生能の比較

Reprinted from J Artif Organs 26: 203-11, 2023 with permission

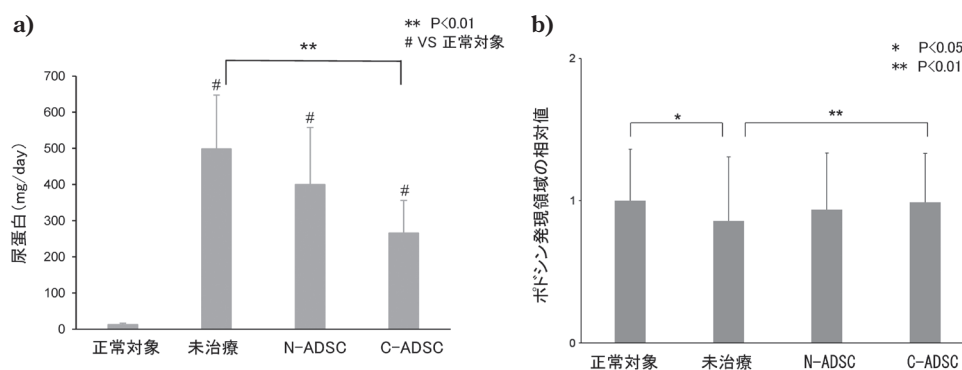


図2 ADR誘発腎症ラットに対する治療効果

Reprinted from J Artif Organs 26: 203-11, 2023 with permission

5. 独創性

本研究の新規性は、キチン粉末がADSCのHGFおよびVEGF産生を増強し、腎疾患治療への応用可能性を示した点にある。従来のPLA不織布ではVEGF産生が抑制されていたが¹⁾、キチン粉末を用いることで両成長因子を同時に増加させることが可能となった。また、非侵襲的な静脈投与が可能であり、繰り返しの治療に適している点も大きな利点である。今後は、ヒト由来MSCを用いた検証や長期的な有効性評価を進め、臨床応用を目指す。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文献

- 1) Hori H, Shinzato M, Hiki Y, et al: Combination of nonwoven filters and mesenchymal stem cells reduced glomerulosclerotic lesions in rat chronic kidney disease models. *Int J Clin Med* **10**: 135-49, 2019
- 2) Sukho P, Kirpensteijn J, Hesselink JW, et al: Effect of Cell Seeding Density and Inflammatory Cytokines on Adipose Tissue-Derived Stem Cells: an in Vitro Study. *Stem Cell Rev* **13**: 267-77, 2017
- 3) Imafuku A, Oka M, Miyabe Y, et al: Rat Mesenchymal Stromal Cell Sheets Suppress Renal Fibrosis via Microvascular Protection. *Stem Cells Transl Med* **8**: 1330-41, 2019