

廃棄される胎盤由来の幹細胞が難治性腎炎を抑える新機序を発見 ～炎症細胞を腎臓に“居座らせない” CD44 制御による新たな治療戦略～

【本研究のポイント】

- ・出産後に通常廃棄される胎盤由来の羊膜由来間葉系幹細胞(AMSC)^(※1)が、抗 GBM 腎炎^(※2) を改善することをラットモデルで示しました。
- ・AMSC は好中球^(※3)の接着分子 CD44^(※4)の発現を低下させ、糸球体^(※5)への集積を抑制することで腎障害を軽減することを明らかにしました。
- ・AMSC を用いた細胞治療および CD44 を標的とした新たな治療法開発への応用が期待されます。

【研究概要】

抗糸球体基底膜(GBM)腎炎は、自己抗体によって腎臓の糸球体が障害され、急速に腎機能が悪化する難治性の自己免疫疾患です。現在の治療法では十分な効果が得られない患者も多く、新たな治療法の開発が求められています。

名古屋大学医学部附属病院腎臓内科の野寄智也客員研究者、藤枝久美子助教、古橋和弘講師、大学院医学系研究科腎臓内科学の丸山彰一教授らの研究グループは、出産後に通常廃棄される胎盤の羊膜から採取できる羊膜由来間葉系幹細胞(AMSC)に着目し、その治療効果を抗 GBM 腎炎モデルラットで検証しました。その結果、AMSC を投与した群では、腎機能障害や組織障害が有意に改善し、その効果は既存の骨髄由来間葉系幹細胞(BMSC)と同等あるいはそれ以上であることが示されました。

さらに研究グループは、AMSC が炎症細胞の一種である好中球の働きを制御することを発見しました。特に、好中球の表面に存在する接着分子である CD44 の発現を低下させることで、好中球が腎臓の糸球体に過剰に集積・滞留するのを防ぎ、炎症や組織障害を軽減していることを明らかにしました。二光子生体内イメージング^(※6)を用いた解析では、AMSC と共培養した好中球が糸球体内にとどまる時間が短縮することも確認されました。

また、CD44 の働きを阻害する中和抗体を投与した場合にも、AMSC 投与と同様の腎保護効果が認められました。これは、CD44 を介した好中球の動態制御が腎炎の進行に重要な役割を果たしていることを示す結果です。

本研究により、廃棄される胎盤から得られる AMSC が抗 GBM 腎炎の新たな治療法となる可能性が明らかになりました。さらに、CD44 を標的とした新規分子標的治療の開発にもつながると期待されます。間葉系幹細胞が好中球の CD44 発現を直接制御することを示した報告は本研究が初めてであり、腎疾患のみならず、さまざまな炎症性疾患への応用も期待されます。

本研究成果は、学術誌『Stem Cell Research & Therapy』(2026 年 6 月 19 日付)に掲載されました。(図 1)

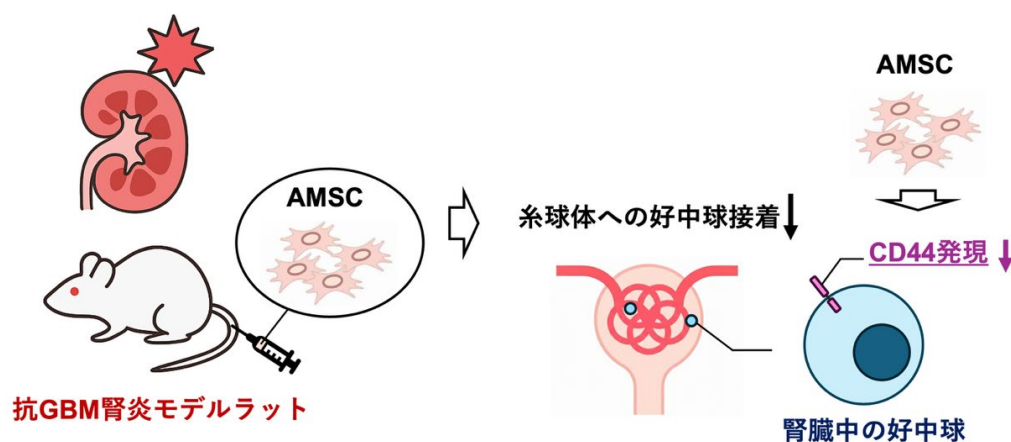


図 1: 本研究で明らかになった AMSC による腎保護メカニズム

1. 背景

間葉系幹細胞(MSC)は、免疫調整作用と組織修復作用を併せ持つため、自己免疫疾患や炎症性疾患を含む再生医療分野への応用が注目されています。なかでも骨髄由来MSC(BMSC)は最も研究・臨床応用が進んでいますが、骨髄採取は侵襲性が高く、健常ドナーから十分量を確保することが難しいという課題があります。そこで本研究グループが着目したのが、出産後に廃棄される胎盤の羊膜から得られる羊膜由来MSC(AMSC)です。AMSCは非侵襲的に豊富に採取でき、BMSCより高い増殖能と強い免疫調整能を持つと報告されてきました。一方で、抗GBM腎炎に対するAMSCの効果や、その分子機序はこれまで十分に解明されていませんでした。

抗GBM腎炎は、自己抗体が腎臓の糸球体基底膜(GBM)に沈着し、急速進行性糸球体腎炎を呈する難治性の自己免疫疾患です。血漿交換・ステロイド・免疫抑制薬による治療が行われますが、重症例では透析治療を要するなど予後不良な疾患であり、新たな治療法が求められてきました。そこで本研究では、抗GBM腎炎モデルマウスを用いてAMSCの治療効果を検証するとともに、その作用機序の解明を試みました。

2. 研究成果

① AMSCはBMSCと同等以上の用量依存的な腎保護効果を示した

抗GBM腎炎ラットにヒトAMSCを静脈内投与したところ、血清クレアチニンおよびBUNの上昇が抑制され、半月体形成スコアと尿細管障害スコアが有意に改善しました。これらの腎保護効果は、複数回投与で用量依存的に増強し、BMSCと同等またはそれ以上でした。(図2)

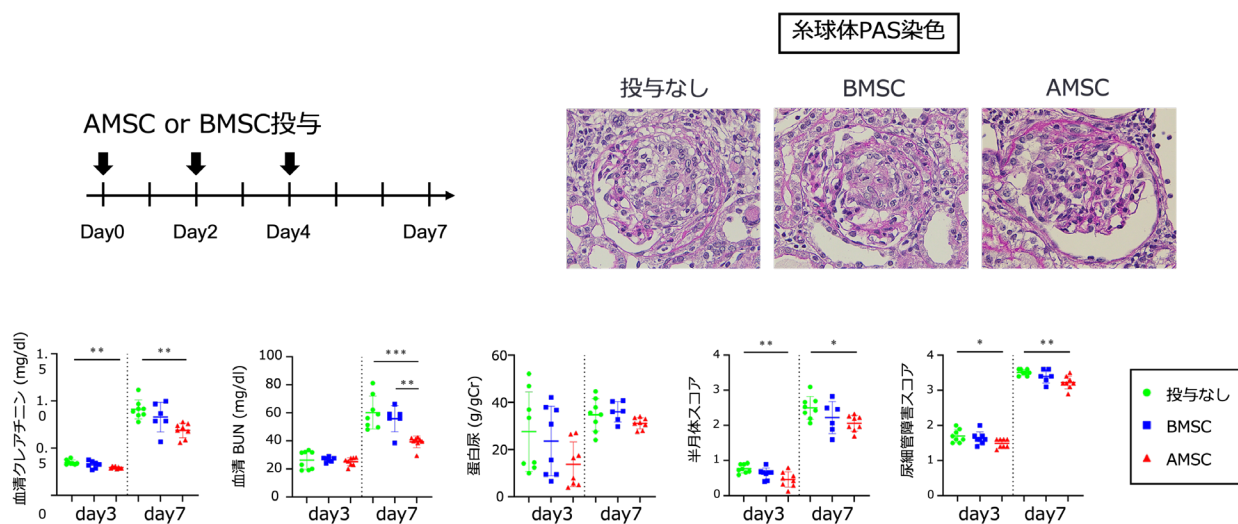


図2: AMSC投与による抗GBM腎炎の改善効果

② AMSCは好中球の接着分子CD44の発現低下を介して腎臓への好中球の集積を減らす

フローサイトメトリーおよび組織学的解析により、AMSC投与群では炎症局所である

糸球体に集積する好中球が選択的に減少しており、その機序として、腎臓に浸潤した好中球において CD44 の発現が特異的に低下していることがわかりました。一方で、VLA-4・CD11b・LFA-1・PSGL-1 などの他の接着因子や末梢血中好中球の CD44 発現には変化を認めませんでした。さらに、二光子生体内イメージングにより、AMSC と共培養した好中球の糸球体内での滞留時間が有意に短縮することが示され、AMSC が好中球の接着を直接抑制することが明らかとなりました。(図 3)

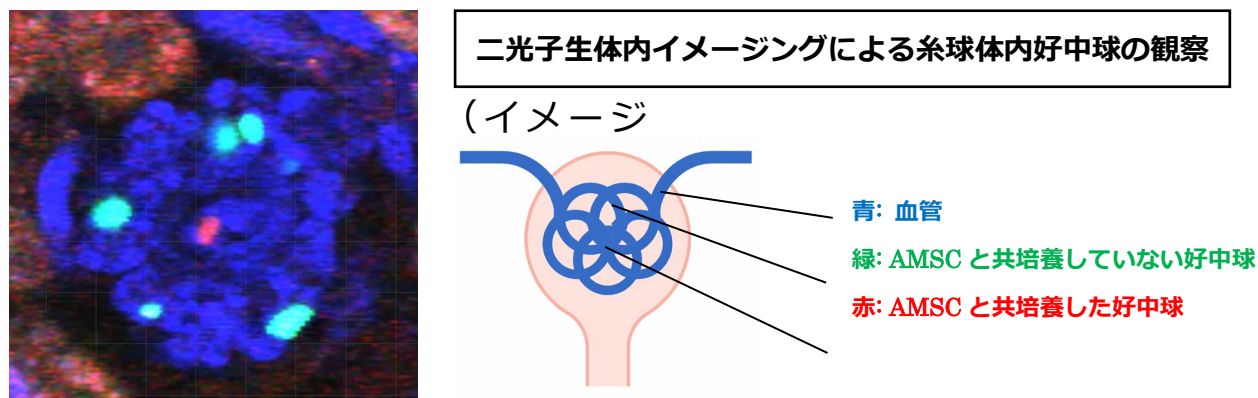


図 3: AMSC は糸球体内における好中球の滞留を抑制する

③ 抗 CD44 中和抗体投与でも腎炎が改善した

CD44 の機能を阻害する中和抗体を抗 GBM 腎炎ラットに投与したところ、血清クレアチニン・BUN・尿蛋白・半月体形成スコアが有意に改善し、糸球体の好中球浸潤も減少しました。これは、CD44 を介した好中球動態の制御が腎保護に寄与することを直接的に裏づけるものであり、CD44 そのものが抗 GBM 腎炎の治療標的となりうることを示しています。(図 4)

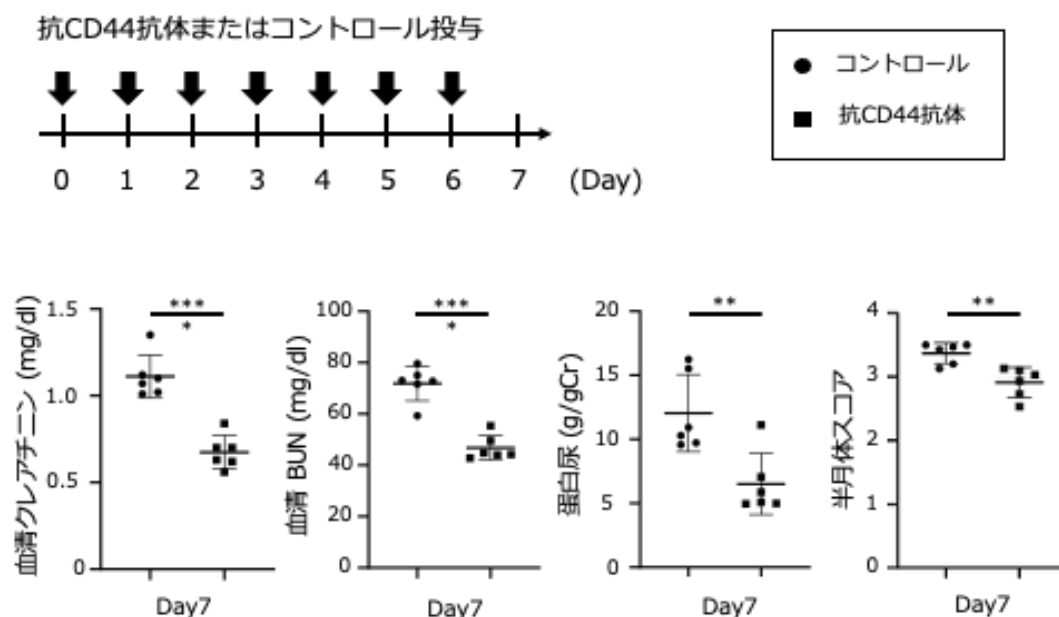


図 4: CD44 の阻害による抗 GBM 腎炎の改善効果

3. 今後の展開

本研究は、廃棄される胎盤組織から非侵襲的に得られる AMSC が、抗 GBM 腎炎に有効であることを示すとともに、その腎保護効果が「腎臓に浸潤した好中球の CD44 発現を抑制し、糸球体への滞留と集積を抑制する」という炎症局所特異的な機序によることを明らかにしました。MSC が好中球の CD44 を直接制御していることを示した報告は、本研究が世界で初めてです。

豊富かつ低侵襲に得られる細胞ソースである AMSC が腎炎改善効果を示すことに加え、CD44 そのものが治療標的になりうることも示されました。これらの成果は、抗 GBM 腎炎に対する細胞治療および分子標的治療の新たな開発につながることを期待されます。

4. 支援・謝辞

本研究は、2021 年度から始まった科学技術振興機構(JST)『創発的研究支援事業(FOREST)』、2025 年度から始まった日本学術振興会(JSPS)『科学研究費助成事業(KAKEN) 基盤研究 B』、2025 年度から始まった日本医療研究開発機構(AMED)『医学系研究支援プログラム』の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

- *1) 羊膜由来間葉系幹細胞(AMSC): 胎盤を構成する羊膜から得られる間葉系幹細胞。出産後に通常廃棄される組織から非侵襲的に採取でき、免疫調整作用や組織修復作用を持つ細胞として注目されている。
- *2) 抗 GBM 腎炎: 腎臓の糸球体基底膜(GBM)に対する自己抗体が原因となり、急速に腎炎が進行する自己免疫性腎疾患。重症例では急速に腎機能が低下し、透析を要することがある。
- *3) 好中球: 白血球の一種で、生体防御を担う自然免疫の主役。一方で、炎症局所に過剰に集積・接着すると組織傷害を促進する。
- *4) CD44: 細胞表面に存在する接着分子の一つで、細胞の接着、移動、炎症反応などに関与する。
- *5) 糸球体: 腎臓で血液をろ過し、尿のもとを作る毛細血管のかたまり。抗 GBM 腎炎では、この糸球体が強い炎症の場となる。
- *6) 二光子生体内イメージング: 生きた個体の臓器を高解像度で観察できる顕微鏡技術。本研究では、麻酔下のラットの腎臓を露出し、蛍光標識した好中球が糸球体に滞留する様子をリアルタイムに可視化した。

【論文情報】

雑誌名: Stem Cell Research & Therapy

論文タイトル: Amnion-derived Mesenchymal Stem Cells Attenuate Anti-

GBM Glomerulonephritis via Regulation of Neutrophil CD44 Expression

著者:Tomoya Nozaki^{1*}, Kumiko Fujieda^{1*}, Kazuhiro Furuhashi^{1, 2, 3*}, Yuko Shimamura¹, Munetoshi Karasawa¹, Eri Koshi-Ito¹, Yu Watanabe¹, Chikao Onogi¹, Keita Hattori¹, Akihisa Kato¹, Jun Matsumoto¹, Tomohiro Kawazoe¹, Asuka Horinouchi¹, Akihito Tanaka¹, Hangsoo Kim¹, Kayaho Maeda¹, Makoto Matsuyama⁴, Kenichi Yamahara⁵, Shoichi Maruyama⁶

1. Department of Nephrology, Nagoya University Hospital, Nagoya, Aichi, Japan

2. Nagoya University Institute for Advanced Research, Nagoya, Aichi, Japan

3. Center for One Medicine Innovative Translational Research, Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan

4. Division of Molecular Genetics, Shigei Medical Research Institute, Minami-ku, Okayama, Japan

5. Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo, Japan

6. Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

* Equal contribution

DOI: [10.1186/s13287-026-05113-2](https://doi.org/10.1186/s13287-026-05113-2)

English ver.

<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical E/research/pdf/Ste 260623en.pdf>