(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115297877 A
(43)申请公布日 2022.11.04

(21)申请号 202180021798.6
(22)申请日 2021.04.09
(30)优先权数据
2020-071737 2020.04.13 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.09.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2021/015093 2021.04.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/210515 JA 2021.10.21
(71)申请人 国立大学法人东海国立大学机构
地址 日本爱知县
申请人 日本乐敦制药株式会社
(72)发明人 丸山彰一 古桥和扩 田中章仁
唐泽宗稔 高尾幸成
(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) 11277
专利代理师 刘新宇 李茂家
(51)Int.Cl.
A61K 35/28(2015.01)
A61K 47/20(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)

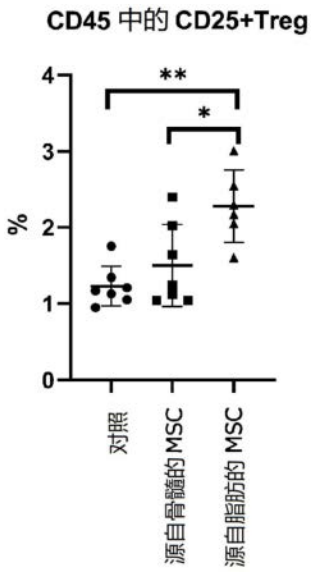
权利要求书1页 说明书6页 附图4页

(54)发明名称

肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂

(57)摘要

本发明的课题在于,提供以IgA肾病等肾小球肾炎为代表的肾病的根治疗法。用于解决所述课题的本发明为含有间充质干细胞的肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂。本发明的调节性T细胞增加剂即使还含有浓度低于5%(v/v)的冷冻保存液,也发挥充分的治疗效果。



CN 115297877 A

1.一种肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂,其含有间充质干细胞。

2.根据权利要求1所述的肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂,其还含有浓度低于5%(v/v)的冷冻保存液。

3.根据权利要求2所述的肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂,其中,所述冷冻保存液含有DMSO(二甲基亚砜)。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂,其用于治疗肾病。

5.根据权利要求4所述的肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂,其中,所述肾病为肾小球肾炎。

肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂

技术领域

[0001] 本发明涉及肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂。

背景技术

[0002] IgA肾病是一种慢性原发性肾小球肾炎,可在肾小球系膜区观察到以IgA为主的沉积物。一般认为,某些抗原可促进IgA抗体的产生,抗原与抗体结合而成的免疫复合物(IC)沉积于肾小球而引起肾小球肾炎。该疾病尚未建立起根治方法,因此一般进行肾素-血管紧张素类抑制剂、肾上腺皮质激素药(脉冲疗法)、免疫抑制剂、扁桃体摘除术等对症疗法,期望开发出治疗方法。

[0003] 间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cell)是由Friedenstein最先从骨髓中分离出的具有多分化潜能的细胞(参照非专利文献1)。间充质干细胞具有分化成骨、软骨和脂肪的潜能,因此作为有望用于细胞治疗的细胞源受到人们关注。最近获知,脂肪组织、胎盘、脐带、卵膜等胎儿附属物的间质细胞中存在具有同等功能的细胞。因此,有时也将间充质干细胞称为间质细胞(Mesenchymal Stromal Cell)。作为将间充质干细胞用于疾病治疗的例子,可列举造血干细胞移植中的急性移植物抗宿主病(GVHD)治疗(参照非专利文献2)、炎症性肠病中的克罗恩病治疗和脑梗塞治疗(参照非专利文献3)。

[0004] 现有技术文献

[0005] 非专利文献

[0006] 非专利文献1:Pittenger F.M.et al.Science,(1999),284,pp.143-147

[0007] 非专利文献2:指定再生医疗等制品TEMCELL(注册商标)HS注说明书,2017年1月

[0008] 非专利文献3:再生医疗等制品Stemirac(注册商标)注说明书,2018年12月

发明内容

[0009] 发明要解决的问题

[0010] 鉴于上述情况,本发明的课题在于,提供以IgA肾病等肾小球肾炎为代表的肾病的根治方法。

[0011] 用于解决问题的方案

[0012] 本发明人们为了解决上述课题进行了深入研究,结果发现,增加肾脏中CD25阳性调节性T细胞对于肾小球肾炎有效。本发明是基于这些见解而完成的。

[0013] 即,用于解决上述课题而作出的发明涉及肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂。

[0014] [1]一种肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂,其含有间充质干细胞。

[0015] [2]根据[1]所述的肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂,其还含有浓度低于5%(v/v)的冷冻保存液。

[0016] [3]根据[2]所述的肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂,其中,上述冷冻保存液为含有DMSO(二甲基亚砜、Dimethyl sulfoxide)的冷冻保存液。

[0017] [4]根据[1]至[3]中任一项所述的肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂,其用于治

疗肾病。

[0018] [5]根据[4]所述的肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加剂，其中，上述肾病为肾小球肾炎。

[0019] [6]一种增加肾脏中CD25阳性调节性T细胞的方法，其特征在于，给药间充质干细胞。

[0020] [7]一种肾病治疗方法，其特征在于，通过给药CD25阳性调节性T细胞增加剂而使肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加。

[0021] [8]根据[7]所述的肾病治疗方法，其中，上述CD25阳性调节性T细胞增加剂含有间充质干细胞。

[0022] [9]根据[7]或[8]所述的肾病治疗方法，其中，上述肾病为肾小球肾炎。

[0023] 发明的效果

[0024] 根据本发明的调节性T细胞增加剂，能够使肾脏中CD25阳性调节性T细胞增加，因此能够显著改善肾脏等疾病部位的功能、结构等。由此，预期将对以IgA肾病等肾小球肾炎为代表的肾病发挥优异的治疗效果。另外，本发明的调节性T细胞增加剂所含有的间充质干细胞即使对于同种异体的被检体也不易引发排斥反应，因此能够使用将预先制备的供体细胞扩大培养并冷冻保存的细胞。因此，与制备自体间充质干细胞并使用的情况相比容易商品化，并且还有容易得到稳定恒定的效果的优点。

附图说明

[0025] 图1示出抗GBM肾炎大鼠的间充质干细胞末次给药3天后的肾炎发病大鼠的血清肌酐浓度(左图)、血中尿素氮(中央图)和新月体评分(右图)的测定结果。

[0026] 图2示出间充质干细胞末次给药3天后的抗GBM肾炎大鼠的血清肌酐浓度(左图)和血中尿素氮(右图)的测定结果。

[0027] 图3示出间充质干细胞末次给药3天后的抗GBM肾炎大鼠的血清肌酐浓度(左图)和血中尿素氮(右图)的测定结果。

[0028] 图4示出间充质干细胞末次给药3天后的抗GBM肾炎大鼠的血清肌酐浓度(左图)和血中尿素氮(右图)的测定结果。

[0029] 图5示出间充质干细胞末次给药3天后的抗GBM肾炎大鼠的肾脏中的CD45阳性细胞中的CD25阳性Treg细胞的比例。

[0030] 图6示出间充质干细胞末次给药3天后的抗GBM肾炎大鼠的肾脏中的CD45阳性细胞中的CD25阳性的Treg细胞的比例以及血清肌酐浓度的比较结果。

具体实施方式

[0031] 以下对本发明的调节性T细胞增加剂进行详细说明。

[0032] ＜调节性T细胞增加剂＞

[0033] 本发明的调节性T细胞增加剂的特征在于，含有间充质干细胞。

[0034] [调节性T细胞(Treg细胞)]

[0035] T细胞是在细胞表面具有被称为T细胞受体的蛋白、并且借助该受体而特异性识别异物并被活化的细胞。T细胞根据其作用大致分为特异性杀伤病毒感染细胞或癌细胞等的

杀伤性T细胞、作用于B细胞或巨噬细胞(吞噬细胞)等其它免疫细胞并激活其功能的辅助性T细胞。调节性T细胞(Treg细胞)是T细胞的一种,具有作用于杀伤性T细胞、辅助性T细胞、B细胞、巨噬细胞等免疫细胞并抑制其活化的功能。调节性T细胞具有抑制免疫应答的功能,抑制会引起自身免疫疾病、炎症性疾病、过敏性疾病等的过度的免疫应答。本发明中,将表面抗原表达为$CD45^{+}CD3^{+}CD4^{+}CD8^{-}CD25^{+}Foxp3^{+}$的T细胞判断为调节性T细胞(Treg细胞)。

[0036] [间充质干细胞]

[0037] 本发明中,间充质干细胞是指:具有分化为属于间充质细胞(骨细胞、心肌细胞、软骨细胞、腱细胞、脂肪细胞等)潜能、且能够在维持该能力的状态下增殖的细胞。本发明中使用的间充质干细胞这一术语是指与间质细胞相同的细胞,并不特意区分两者。作为包含间充质干细胞的组织,可列举例如脂肪组织、脐带、骨髓、脐带血、子宫内膜、胎盘、真皮、骨骼肌、骨膜、牙囊、牙周膜、牙髓、牙胚等。因此,例如源自脂肪组织的间充质干细胞是指脂肪组织中所含的间充质干细胞,也可以称为源自脂肪组织的间充质细胞。这些中,优选源自脂肪组织的间充质干细胞、源自脐带的间充质干细胞、源自骨髓的间充质干细胞、源自胎盘的间充质干细胞、源自牙髓的间充质干细胞,更优选源自脂肪组织的间充质干细胞、源自骨髓的间充质干细胞、源自脐带的间充质干细胞,进一步优选源自脂肪组织的间充质干细胞、源自骨髓的间充质干细胞,特别优选源自脂肪组织的间充质干细胞。

[0038] 本发明中的间充质干细胞相对于被检体优选为同种同体(isologous)或同种异体。间充质干细胞对于同种异体的被检体也不易引起排斥反应,因此能够使用将预先制备的供体细胞扩大培养并冷冻保存而得的细胞作为本发明的治疗剂中的间充质干细胞。因此,与制备自体间充质干细胞并使用的情况相比容易商品化,并且从容易得到稳定恒定的效果的观点出发,本发明中的间充质干细胞更优选为同种异体。

[0039] 本发明中的间充质干细胞例如可通过下述来表征:生长特征(例如传代至老化为止的群体倍增能力、倍增时间)、核型分析(例如正常的核型、母体系统或新生儿系统)、通过流式细胞仪(例如,FACS分析)进行的表面标记物表达、免疫组织化学和/或免疫细胞化学(例如,表位检测)、基因表达谱(例如,基因芯片阵列;逆转录PCR、实时PCR、传统型PCR等聚合酶链式反应)、miRNA表达谱、蛋白质阵列、细胞因子等蛋白质分泌(例如,血浆凝血解析、ELISA、细胞因子阵列)、代谢产物(代谢组学解析)、本领域中已知的其它方法等。

[0040] 该间充质干细胞可利用本领域技术人员熟知的方法来制备。作为一例,源自脂肪组织的间充质干细胞例如可利用美国专利第6777231号中记载的制造方法得到。

[0041] 本发明中的间充质干细胞只要具备CD25阳性调节性T细胞增加效果、疾病治疗效果,则可以是适宜地反复进行了冷冻保存和融解的细胞。本发明中,冷冻保存可通过将间充质干细胞悬浮于本领域技术人员熟知的冷冻保存液并冷却来进行。悬浮可通过将细胞用胰蛋白酶等剥离剂剥离并转移到冷冻保存容器中适宜处理后加入冷冻保存液来进行。

[0042] 冷冻保存液可例示出包含DMSO(二甲基亚砜)作为冷冻保护剂的液体。使用DMSO时,含有5%～20%的浓度、优选5%～10%的浓度、更优选10%的浓度。作为这样的冷冻保存液,可以使用例如Bioverde公司、Nippon Genetics公司、Reprocell公司、Zenoaq公司、Cosmo Bio公司、Kohjin Bio公司、Thermo Fisher Scientific公司等提供的冷冻保存液。

[0043] 冷冻保存状态的间充质干细胞可以在即将使用之前进行融解并以悬浮于冷冻保存液的状态直接混合于输注液或培养基等溶液中,作为调节性T细胞增加剂使用。另外,也

可以利用离心分离等方法去除冷冻保存液后悬浮于输注液或培养基等溶液中，作为调节性T细胞增加剂使用。调节性T细胞增加剂中的冷冻保存液的浓度低于5％(v/v)、优选低于2％(v/v)浓度、进一步优选为1.65％(v/v)以下。在此，本发明中的“输注液”是指：对人进行治疗时所使用的溶液，没有特别限定，可列举例如：生理盐水、日本药典生理盐水、5％葡萄糖液、日本药典葡萄糖注射液、林格氏液、日本药典林格氏液、乳酸林格氏液、乙酸林格氏液、1号液(初始溶液)、2号液(脱水补充剂)、3号液(维持液)、4号液(术后恢复液)等。

[0044] 冷冻保存状态的细胞的融解可以按照本领域技术人员熟知的方法进行。例如，可例示在37℃的恒温槽内或温水浴中进行静置或振荡而进行的方法。

[0045] 本发明的调节性T细胞增加剂可以在不损害本发明的效果的范围内根据其用途、形态按照常规方法含有药学上允许的载体、添加物。

[0046] 本发明的调节性T细胞增加剂可以在使用生理盐水、日本药典生理盐水、5％葡萄糖液、日本药典葡萄糖注射液、林格氏液、日本药典林格氏液、乳酸林格氏液、乙酸林格氏液、碳酸氢钠林格氏液、1号液(初始溶液)、2号液(脱水补充剂)、3号液(维持液)、4号液(术后恢复液)等或DMEM等细胞培养培养基进行悬浮或稀释后使用。

[0047] 本发明的调节性T细胞增加剂可以优选用于肾脏疾病的治疗(肾病治疗用途)，其中，可以更优选用于急性肾小球肾炎、慢性肾小球肾炎等肾小球肾炎、间质性肾炎、急性肾炎综合征、复发性持续性血尿、慢性肾炎综合征、肾病综合征、IgA肾病、狼疮性肾炎或急性进行性肾炎综合征的治疗。

[0048] 本发明的调节性T细胞增加剂中的间充质干细胞的含量可根据患者的状态(体重、年龄、症状、身体状况等)和本发明的调节性T细胞增加剂的剂形等调整，从充分发挥肾脏中的调节性T细胞的增加效果、疾病的治疗效果的观点出发，有优选其量多的方式的倾向，另一方面，从抑制副作用出现的观点出发，有优选其量少的方式的倾向。通常，作为给药于成人时的给药量，以细胞数计为1×10^{3}～1×10^{12}个/次、优选为1×10^{4}～1×10^{11}个/次、更优选为1×10^{5}～1×10^{10}个/次、进一步优选为5×10^{6}～1×10^{9}个/次。另外，以患者的单位体重的给药量计，为1×10～5×10^{10}个/kg、优选为1×10^{2}～5×10^{9}个/kg、更优选为1×10^{3}～5×10^{8}个/kg、进一步优选为1×10^{4}～5×10^{7}个/kg。需要说明的是，可以将本用量设为1次量而多次进行给药，也可以将本用量分为多次进行给药。

[0049] 本发明的调节性T细胞增加剂可以与1或2种以上其它药剂一起给药。作为其它药剂，可列举可用作肾脏治疗剂的任意药剂，例如可列举肾上腺皮质激素、咪唑立宾、环孢素、他克莫司、环磷酰胺等免疫抑制剂；双嘧达莫、地拉卓二盐酸盐水合物等抗血小板药；肝素、华法林钾等抗凝药；血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、钙拮抗剂等降压药；呋塞米、阿佐塞米等的袢利尿药；浓缩白蛋白制剂、血脂异常改善药等。

[0050] ＜肾脏中CD25阳性调节性T细胞的增加方法＞

[0051] 本发明人们发现，增加肾脏中CD25阳性调节性T细胞对肾小球肾炎有效，进而发现间充质干细胞能够增加肾脏中CD25阳性调节性T细胞。本发明还包括肾脏中CD25阳性调节性T细胞的增加方法，其特征在于，给药间充质干细胞。该方法也可以称为特征在于给药上述调节性T细胞增加剂的、肾脏中CD25阳性调节性T细胞的增加方法。需要说明的是，作为间充质干细胞、CD25阳性调节性T细胞、调节性T细胞增加剂的具体说明，可以适用调节性T细胞增加剂的项目中的说明。

[0052] ＜肾病的治疗方法＞

[0053] 本发明包括肾病的治疗方法，其特征在于，通过给药CD25阳性调节性T细胞增加剂而增加肾脏中CD25阳性调节性T细胞。上述CD25阳性调节性T细胞增加剂优选包含间充质干细胞。需要说明的是，作为间充质干细胞、CD25阳性调节性T细胞、调节性T细胞增加剂的具体说明，可以适用调节性T细胞增加剂的项目中的说明。另外，作为上述肾病，可列举急性肾小球肾炎、慢性肾小球肾炎等肾小球肾炎、间质性肾炎、急性肾炎综合征、复发性持续性血尿、慢性肾炎综合征、肾病综合征、IgA肾病、狼疮性肾炎或急性进行性肾炎综合征，本发明的治疗方法对这些疾病中的急性肾小球肾炎、慢性肾小球肾炎等肾小球肾炎有效。

[0054] 实施例

[0055] 通过以下实施例具体说明本发明，但是本发明不受实施例限定。

[0056] 实施例1

[0057] 对大鼠(WKY/NCrj、雌性)给药与大鼠肾小球基底膜(glomerular basement membrane、GBM)的α4(IV)NC1特异性结合的抗GBM小鼠IgG(TF78)，使其发生抗肾小球基底膜肾炎(Goodpasture综合征、抗GBM肾炎)。在抗GBM小鼠IgG的刚给药后、给药后的第2天和第4天对该大鼠静脉内给药2×10^6个细胞的源自骨髓的间充质干细胞(Lonza公司制、源自骨髓的MSC组)或源自脂肪的间充质干细胞(乐敦公司制、源自脂肪的MSC组)。细胞在悬浮于2mL的HBSS后用于给药，对于对照组仅给药HBSS(对照组)。第7天测定血清肌酐浓度(S-Cr)、血中尿素氮(S-BUN)和新月体(crescent)评分。源自骨髓的MSC和源自脂肪的MSC的给药抑制了由抗GBM肾炎引起的肌酐浓度上升、血中尿素氮上升和新月体评分上升，源自脂肪的MSC的给药所带来的抑制特别显著(图1)。

[0058] 实施例2

[0059] 与实施例1同样地使大鼠(WKY/NCrj、雌性)发生抗GBM肾炎。在抗GBM小鼠IgG的刚给药后、给药后第2天和第4天给药2×10^6个细胞的源自骨髓的间充质干细胞(源自骨髓的MSC组)或源自脂肪的间充质干细胞(源自脂肪的MSC)。细胞在悬浮于2mL的初始液(大塚制药工场制)和5％(v/v)的冷冻保存液(STEM-CELLBANKER(注册商标)GMP级、含有10％DMSO)后用于给药，对于对照组，给药起始液和5％(v/v)的冷冻保存液(对照组)。第7天测定血清肌酐浓度(S-Cr)和血中尿素氮(S-BUN)。源自骨髓的或源自脂肪的MSC和5％(v/v)的冷冻保存液的给药未抑制由抗GBM肾炎引起的肌酐浓度上升、血中尿素氮上升和新月体评分上升(图2)。

[0060] 实施例3

[0061] 与实施例1同样地使大鼠(WKY/NCrj、雌性)发生抗GBM肾炎。在抗GBM小鼠IgG的刚给药后、给药后的第2天和第4天给药2×10^6个细胞的源自脂肪的间充质干细胞(源自脂肪的MSC组)、2×10^6个细胞的源自脂肪的间充质干细胞和5％(v/v)浓度的冷冻保存液(STEM-CELLBANKER(注册商标)GMP级、含有10％DMSO、源自脂肪的MSC+S组)、5％(v/v)浓度的冷冻保存液(对照+S组)。细胞和冷冻保存液在悬浮于2mL的起始液(大塚制药工场制)后用于给药，对于对照组，仅给药起始液(对照组)。在第7天测定血清肌酐浓度(S-Cr)和血中尿素氮(S-BUN)。通过源自脂肪的MSC的给药抑制了由抗GBM肾炎引起的肌酐浓度上升、血中尿素氮上升和新月体评分上升，但是源自脂肪的MSC和5％(v/v)的冷冻保存液的给药的抑制程度低(图3)。

[0062] 实施例4

[0063] 与实施例1同样地使大鼠(WKY/NCrj、雌性)发生抗GBM肾炎。在抗GBM小鼠IgG的刚给药后、给药后的第2天和第4天，给药2×10^6个细胞的源自骨髓的间充质干细胞(源自骨髓的MSC组)或源自脂肪的间充质干细胞(源自脂肪的MSC)。细胞在悬浮于2mL的起始液(大塚制药工场制)和1.65％(v/v)的冷冻保存液(STEM-CELLBANKER(注册商标)GMP级、含有10％DMSO)后用于给药，对于对照组，给药起始液和1.65％(v/v)的冷冻保存液(对照组)。在第7天测定血清肌酐浓度(S-Cr)和血中尿素氮(S-BUN)。通过源自脂肪的MSC和1.65％(v/v)的冷冻保存液的给药，抑制了由抗GBM肾炎引起的肌酐浓度上升、血中尿素氮上升和新月体评分上升(图4)。

[0064] 实施例5

[0065] 与实施例1同样地使大鼠(WKY/NCrj、雌性)发生抗GBM肾炎。在抗GBM小鼠IgG的刚给药后、给药后的第2天和第4天，给药2×10^6个细胞的源自骨髓的间充质干细胞(源自骨髓的MSC组)或源自脂肪的间充质干细胞(源自脂肪的MSC)。细胞在悬浮于2mL的起始液(大塚制药工场制)和1.65％(v/v)的冷冻保存液(STEM-CELLBANKER(注册商标)GMP级、含有10％DMSO)后用于给药，对于对照组，仅给药起始液(对照组)。测定了肾脏中的CD45阳性细胞中的CD25阳性的Treg细胞的比例，结果源自脂肪的MSC组中CD25阳性的Treg细胞的比例显著增加(图5)。测定了对照组和源自脂肪的MSC组中的肾脏中的CD45阳性细胞中的CD25阳性的Treg细胞的比例并与血清肌酐浓度进行了比较，结果确认为负相关关系。综上，确认了通过增加肾脏中的CD25阳性的Treg细胞能够降低血清肌酐浓度(图6)。

[0066] 产业上的可利用性

[0067] 根据本发明的调节性T细胞增加剂，能够增加肾脏中CD25阳性调节性T细胞，因此能够显著改善肾脏等疾病部位的功能、结构等。由此，可期待对以IgA肾病等肾小球肾炎为代表的肾病发挥优异的治疗效果。另外，本发明的调节性T细胞增加剂所含有的间充质干细胞对同种异体的被检体也不易引发排斥反应，因此能够使用将预先制备的供体细胞扩大培养并冷冻保存的细胞。因此，与制备自体间充质干细胞并使用的情况相比容易商品化，并且还有容易得到稳定恒定的效果的优点。

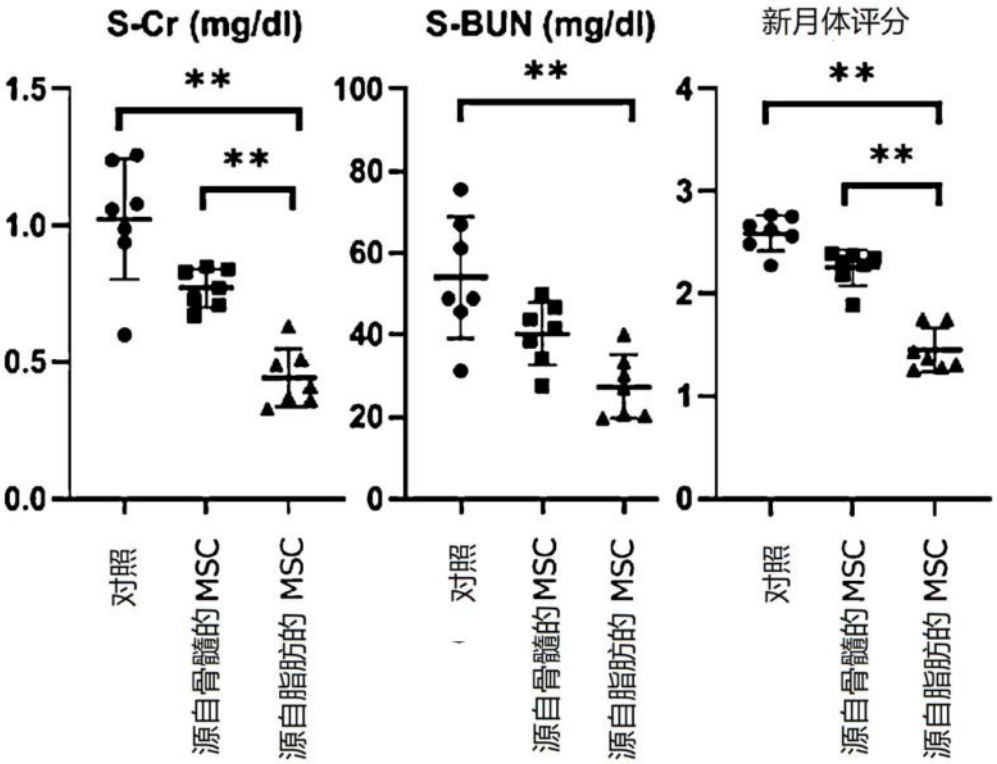

S-Cr (mg/dl)
S-BUN (mg/dl)
新月体评分
**
**
1.5
1.0
0.5
0.0
100
80
60
40
20
0
4
3
2
1
0
对照
源自骨髓的MSC
源自脂肪的 MSC

图1

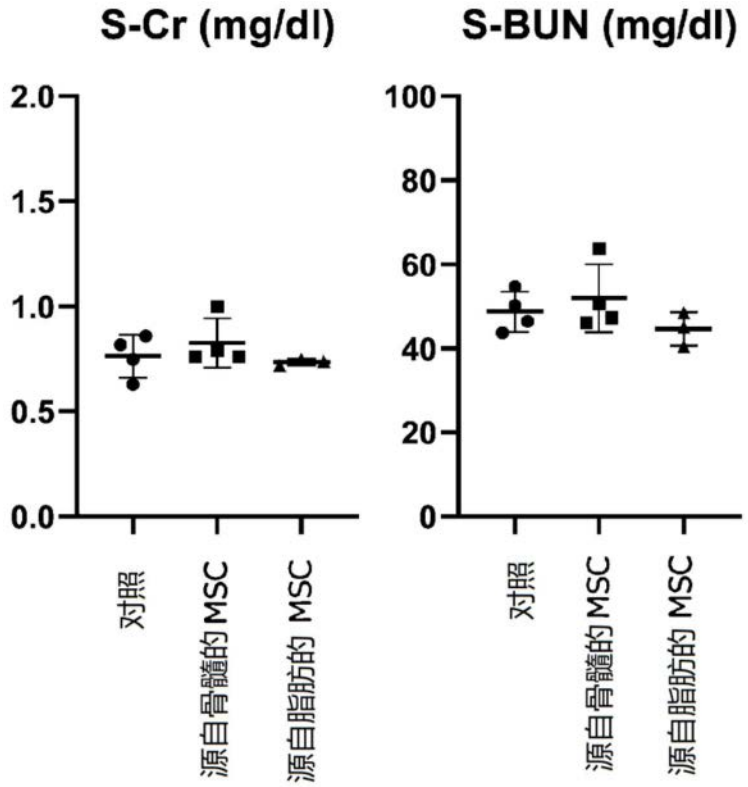

S-Cr (mg/dl)
S-BUN (mg/dl)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
100
80
60
40
20
0
对照
源自骨髓的MSC
源自脂肪的 MSC

图2

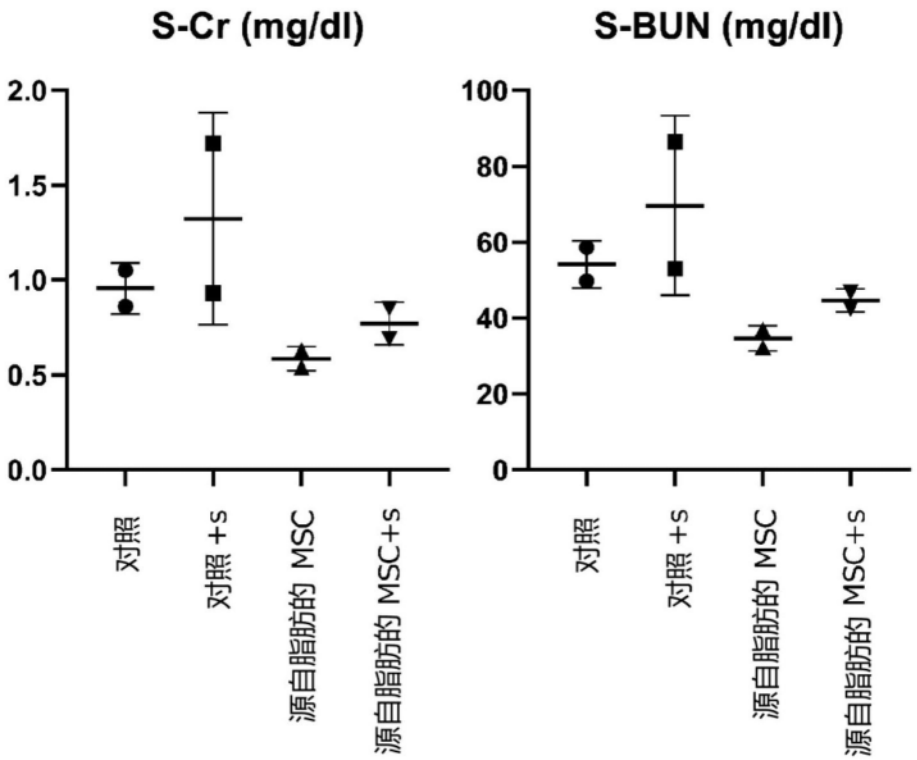

S-Cr (mg/dl)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
对照
对照 +s
源自脂肪的 MSC
源自脂肪的 MSC+s
S-BUN (mg/dl)
100
80
60
40
20
0
对照
对照 +s
源自脂肪的 MSC
源自脂肪的 MSC+s

图3

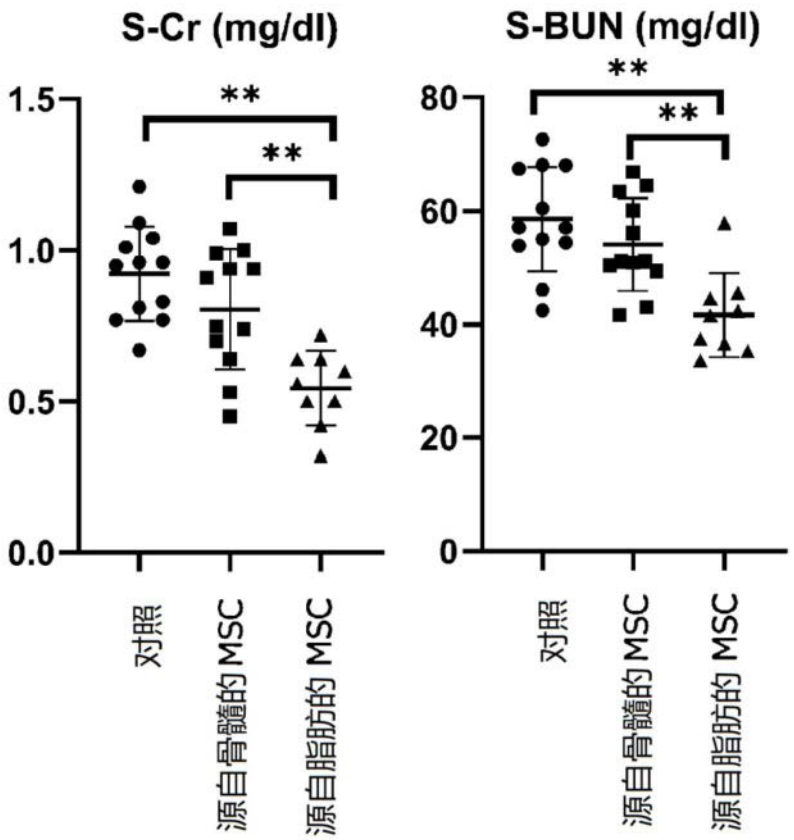

S-Cr (mg/dl)
1.5
1.0
0.5
0.0
**
**
对照
源自骨髓的 MSC
源自脂肪的 MSC
S-BUN (mg/dl)
80
60
40
20
0
**
**
对照
源自骨髓的 MSC
源自脂肪的 MSC

图4

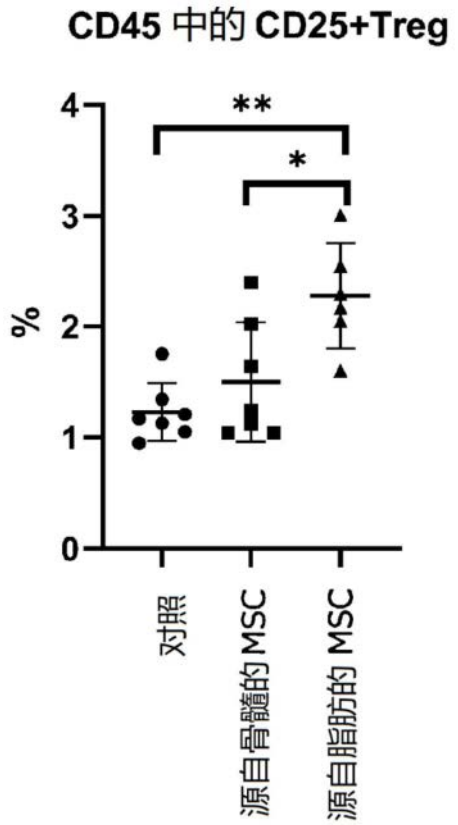

CD45 中的 CD25+Treg
**
*
%
4
3
2
1
0
对照
源自骨髓的 MSC
源自脂肪的 MSC

图5

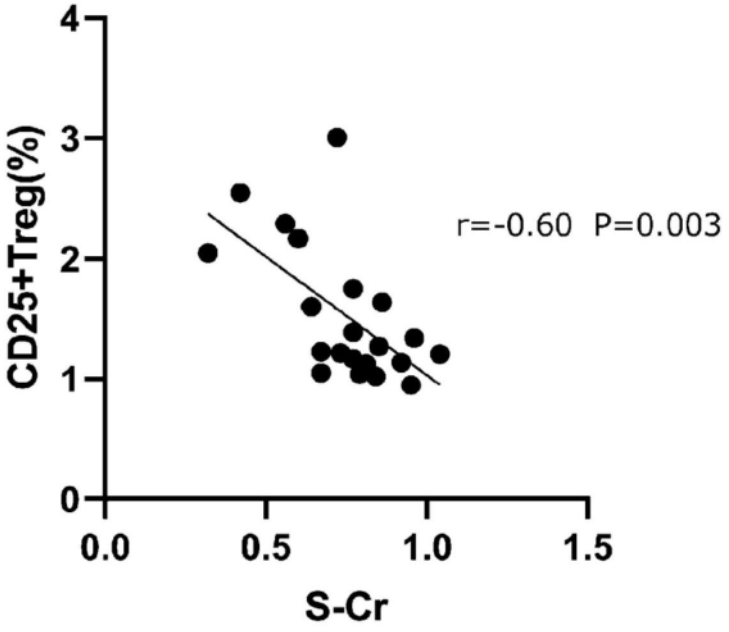

CD25+Treg(%)
r=-0.60 P=0.003
4
3
2
1
0
0.0
0.5
1.0
1.5
S-Cr

图6