

Astrin 欠損ラットにおけるネフロン数減少機構と慢性腎不全の病態進行に関する研究

(Analysis on the mechanism of reduced nephron number and the pathological progression of chronic renal failure in Astrin deficient rats)

学位論文の内容の要旨

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科
獣医学専攻博士課程平成 25 年入学

安 田 英 紀

(指導教授：鈴木 浩悦)

Astrin 欠損ラットにおけるネフロン数減少機構と慢性腎不全の病態進行に関する研究

世界的に慢性腎臓病(CKD)は罹患率の高い疾患であり、透析療法や腎移植以外に有効な治療法がないため、維持透析患者数は増加の一途を辿っている。CKDは致死率の高い心血管系疾患のリスクファクターとして注目されており、その病態発生の解明と早期マーカーや治療法の確立が望まれている。CKDは先天的ないし後天的な様々な原因によって引き起こされるが、その病態は共通してネフロン数減少が残存ネフロンへの負荷を亢進させ、不可逆的なネフロンの減少が進行し、末期には腎性貧血と腎線維症を示す。そのため、出生時のネフロン数低下はCKDの発症や予後のリスクを高めると考えられる。発生学的なネフロン数決定メカニズムの解明は腎臓の再生やCKDリスクに関する重要な情報を提供し、ネフロン数減少に起因するCKDの病態メカニズムの解明は様々なCKDに共通する病態進行を抑制する手がかりを与える可能性がある。本研究では、Astrinの遺伝的欠損によりネフロン数減少を示す腎低形成症(HPK)ラットにおいてネフロン数減少のメカニズムとCKDの病態進行を解析した。まずHPKラットがCKDの進行に伴い軽度の大球性赤血球減少症、肝臓エリスロポイエチン(EPO)産生の増加に伴う正常レベルの血漿EPO濃度および溶血傾向を伴う脾臓へモジデリン沈着を示すことを見出した。さらにHPKのCKD進行に伴い糸球体ポドサイトの障害に始まる糸球体硬化症と筋線維芽細胞の増加を伴う間質線維症が起こることから、80%の先天的ネフロン数減少が腎線維症を引き起こすことを明らかにした。また、正常胎子から単離した後腎間葉(MM)細胞がAstrinを発現することを示し、HPK後腎のin vivo とin vitroの実験により、MMの幹細胞性の変化、アポトーシスの亢進および増殖不良からネフロン形成層が菲薄化し、尿管芽分岐数が減少することでネフロン数低下が起こることを明らかにした。また、これらの異常にmTORシグナルの活性化が関与する可能性も示した。mTOR阻害剤のEverolimusがHPKの線維化と腎機能低下を軽減することが共同研究によって示され、一連の研究からmTORシグナルの活性化が後腎幹細胞の減少と腎線維化に関与することを見出した。これらの知見はCKDの先天的リスクの解明、腎臓の再生技術向上、分子標的薬治療の開発に新たな情報を提供すると考えられる。