

京都大学	博士（医学）	氏名	遠藤知美
論文題目	Exploring the origin and limitations of kidney regeneration (腎再生を担う細胞群の探索とその再生能力の限界)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>昨今、急性腎障害 (AKI) が慢性腎臓病 (CKD) のリスクになるとの疫学研究が散見される。しかしながら、AKI は適切な治療によりしばしば回復を認めることから、腎臓の修復には内因性のメカニズムがあると考えられる。AKI では、主として腎臓の近位尿細管が障害されるが、近位尿細管細胞の変性・脱落后に、何らかの細胞が急激に増殖して修復される。この増殖細胞は骨髄由来細胞、組織幹細胞、または生き残った近位尿細管細胞由来ではないかという説があるがまだ結論が出ていない。</p> <p>「腎臓を修復する増殖細胞は、内在する近位尿細管細胞自身ではないか」との仮説に基づき、我々は近位尿細管特異的にタモキシフェン依存性の組み換えを起こす、Inducible Cre マウス (<i>NdrG1^{CreERT2/+}</i>マウス) を作製した。NDRG1 は細胞のストレス応答や増殖・分化の制御に関連する遺伝子として同定され、特に腎臓の近位尿細管に強い発現を認める。<i>NdrG1^{CreERT2/+}</i>マウスと Cre 存在化でのみ LacZ または ECFP を発現する indicator マウス (<i>R26R</i>, <i>R26ECFP</i> マウス) を交配した産仔にタモキシフェンを投与し、その時点で近位尿細管に分化している細胞を LacZ または ECFP で標識した。<i>NdrG1^{CreERT2/+}</i>; <i>R26R</i> マウスおよび <i>NdrG1^{CreERT2/+}</i>; <i>R26ECFP</i> マウスでは、近位尿細管の約 90% と集合管の一部に組み換えを認めた。なお、他臓器では腎臓ほどの強い組み換えは認めず、<i>NdrG1^{CreERT2/+}</i>マウスの腎障害に対する急性期反応および修復反応は <i>NdrG1^{CreERT2/+}</i>マウスと同等であった。</p> <p><i>NdrG1^{CreERT2/+}</i>; <i>R26R</i> マウスに AKI モデルとして使用される虚血再灌流モデルを惹起、BrdU を投与した結果、LacZ/BrdU 共陽性細胞が多数認められ、分化した近位尿細管細胞自身が増殖したことが証明された。更に、修復された腎臓の近位尿細管はほぼ全て LacZ 陽性であり、各尿細管セグメントにおける標識陽性細胞の割合も障害前後で変化を認めなかった。また、<i>NdrG1^{CreERT2/+}</i>; <i>R26ECFP</i> マウスに別の AKI モデルである葉酸腎症を複数回施行した結果においても、修復腎の近位尿細管はほとんどすべて ECFP 陽性であることから、近位尿細管は近位尿細管細胞自身によって修復されることが明らかになった。</p> <p>しかしながら、虚血再灌流モデルを惹起後の修復腎において、患側腎のサイズが縮小した所見から、「近位尿細管の自己修復能には限界があり、近位尿細管は近位尿細管細胞自身で修復されるが、修復後にはその長さが短縮する」と仮説を立てた。近位尿細管は屈曲するおり、同一断面を複数回通過すると考えられることから、1 視野あたりの近位尿細管管腔数を糸球体数で除したものを Complexity index として近位尿細管の長さを近似した。C57B/L6 マウスに虚血再灌流モデルを施行し、day45 の修復腎を解析した結果、糸球体と近位尿細管が途絶する Atubular glomeruli の影響を除いても、Complexity index は障害前と比較して減少を認め、AKI 後、近位尿細管の長さが短縮すると考えられた。</p> <p>以上の結果から、近位尿細管細胞は、自己増殖能および自己修復能を有するが、その自</p>			

己修復能は必要十分でなく限界があり、AKI が CKD へと移行する一因である可能性がある。

(論文審査の結果の要旨)

急性腎障害 (AKI) では、主に腎臓の近位尿細管が障害され、近位尿細管細胞の変性・脱落后に、何らかの細胞が急激に増殖して修復される。この増殖細胞の由来は未だ不明である。

「腎臓を修復する増殖細胞は、内在する近位尿細管細胞自身である」との仮説に基づき、我々は近位尿細管特異的 Inducible Cre マウス (*NdrG1^{CreERT2/+}*マウス) を作製した。*NdrG1^{CreERT2/+}*マウスと *R26R* マウスを交配した産仔にタモキシフェンを投与し、その時点で近位尿細管に分化している細胞を LacZ で標識した結果、近位尿細管の約 90% と集合管の一部に組み換えを認めた。

NdrG1^{CreERT2/+}; *R26R* マウスに AKI モデル (虚血再灌流) を惹起、BrdU を投与した結果、LacZ/BrdU 共陽性細胞が多数認められ、分化した近位尿細管細胞自身が増殖したことが証明された。

更に、修復腎の近位尿細管はほぼ全て LacZ 陽性であり、近位尿細管は近位尿細管細胞自身によって修復されると考えられた。

しかし、AKI モデル惹起後の修復腎においてサイズ縮小を認めた。修復腎を解析した結果、近位尿細管の長さを近似した Complexity index は障害前より減少し、AKI 後、近位尿細管の長さは短縮した。

以上より、近位尿細管細胞は、自己増殖能および自己修復能を有するが、その自己修復能には限界があることが明らかとなった。

以上の研究は近位尿細管の自己増殖能および自己修復能の解明に貢献し新規治療法探索に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 2 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降