

Title	Severity and Frequency of Proximal Tubule Injury Determines Renal Prognosis(Abstract_要旨)
Author(s)	Takaori, Koji
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2018-03-26
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k21008
Right	Final publication is available at http://jasn.asnjournals.org/content/27/8/2393 .
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（医学）	氏名	高折光司
論文題目	Severity and Frequency of Proximal Tubule Injury Determines Renal Prognosis (近位尿細管障害の強さや頻度が腎予後を決定する)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>急性腎障害 (Acute kidney injury : AKI) は以前は回復可能な病態と考えられてきたが、近年、致死率が高く、末期腎不全や慢性腎臓病 (Chronic kidney disease : CKD) に至る予後の悪い病態であることが明らかになっている。AKI では近位尿細管が主に障害される一方で、CKD では広範なネフロン障害と間質の線維化を特徴とする。AKI における近位尿細管障害がどのように CKD の特徴である広範なネフロン障害と間質の線維化を惹起するのかわ不明であった。</p> <p>既存の AKI モデルでは様々な細胞集団が同時に障害されており、近位尿細管細胞特異的に障害を起こすのは困難であった。本研究では、遺伝子工学的手法とジフテリア毒素を用いることで、近位尿細管細胞特異的障害を誘導し、AKI が CKD に進展するメカニズムを理解するのに有用な新たなモデルの構築に成功した。</p> <p>ジフテリア毒素 (diphtheria toxin : DT) はヒト HB-EGF (hHB-EGF) に結合し、標的細胞のタンパク質合成を阻害する。目的の細胞に hHB-EGF を発現させ、任意の時期に DT を投与することで、発現細胞特異的にタンパク質合成を停止することが可能になる。近位尿細管細胞特異的誘導性 Cre マウス (NDRG1-CreERT2 マウス) と Cre 存在下にジフテリア毒素受容体を発現する iDTR (inducible diphtheria toxin receptor) マウスを交配させ、その仔に tamoxifen を投与することで、任意の時点で近位尿細管細胞を hHB-EGF で標識することが可能になる。</p> <p>このマウスに DT を投与すると、近位尿細管特異的な障害が惹起され、急激に腎機能が低下する AKI の病態が引き起こされた。さらに近位尿細管特異的障害に伴い、周辺の線維芽細胞の形質転換が惹起され、エリスロポエチン (EPO) 発現低下や間質の線維化が誘導された。</p> <p>次に投与する tamoxifen と DT の量を調節して様々な AKI モデルを作成した。その結果、近位尿細管障害が軽微で単回の場合には、尿細管障害とそれに伴う間質の線維化は回復可能である一方、軽微な尿細管障害でも複数回起こると、広範な間質の線維化を惹起した。散在する尿細管障害では間質の線維化は認めず、線維化を引き起こすためには広範な尿細管障害が必要であることも明らかになった。</p> <p>近位尿細管障害が他のネフロン部位に与える影響についても検討を行った。強い近位尿細管障害あるいは広範な近位尿細管障害に伴い遠位尿細管障害が惹起されること、単回の強い近位尿細管障害後には糸球体の構造異常を認めない一方で、連続する軽微な近位尿細管障害は糸球体硬化および尿細管と途絶した atubular glomeruli を惹起することを見出した。</p> <p>さらに障害尿細管上皮細胞と共培養した線維芽細胞では線維化マーカーが上昇したことから障害尿細管上皮細胞が液性因子を介して、線維芽細胞の形質転換を誘導することが示唆された。</p> <p>以上の結果から、近位尿細管障害単独で、線維芽細胞の形質転換・遠位尿細管障害・糸球体硬化・atubular glomeruli などの様々な CKD 病態像が引き起こされること、近位尿細管障害の強さや頻度が CKD への移行に重要であることが明らかとなった。近年 AKI の重症度や頻度が CKD への移行リスクに関与することが様々な臨床試験から示されているが、本研究で得られた知見はこれらの疫学的発見を裏付けるものである。以上の結果から、本マウスモデルは AKI から CKD への進展を理解するのに有用と考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) では近位尿細管が主に障害される一方で、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) では糸球体硬化・近位尿細管障害・遠位尿細管障害など、広範なネフロン障害と間質の線維化を特徴とする。AKI における近位尿細管障害がどのように広範なネフロン障害と間質の線維化を惹起するのかわについては不明であった。本研究では、近位尿細管にジフテリア毒素受容体を発現するマウスを作成し、ジフテリア毒素を用いることで、近位尿細管細胞特異的な障害を誘導した。また、重症度や回数異なる AKI モデルでの検討も行った。その結果、近位尿細管単独の障害が AKI を惹起するとともに、周囲の線維芽細胞の形質転換を惹起し、それに伴う腎性貧血や線維化を引き起こすことが確認された。単回の軽微な近位尿細管障害に伴う間質の線維化は回復可能であったが、複数回の軽微な近位尿細管障害や広範な近位尿細管障害は、糸球体硬化や遠位尿細管障害など、広範なネフロン障害を引き起こした。近位尿細管障害の強さや頻度が CKD への移行に重要であることを直接的に証明した。

以上の研究は「AKI が CKD に移行するメカニズム」の解明に貢献し、今後近位尿細管障害を標的とした新規治療法の開発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、平成 30 年 2 月 20 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