

公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	腎障害によって腎 EPO 産生細胞が筋線維芽細胞へと形質転換する分子機構の解明
所 属 機 関	東北大学
氏 名	鈴木 教郎

現在、慢性腎臓病の患者数は世界人口の 2 割程度と推計されるものの、成因や病態が複雑であるため、病態理解が進んでおらず、効果的治療法が確立されていない。また、透析や腎移植などの高額な腎代替療法が必要となり、各国で医療費高騰の原因となっている。さらに、慢性腎臓病は貧血などの様々な合併症を介して生命予後に関わっており、アンメットメディカルニーズが高い疾患である。慢性腎臓病の成因や病態は多様であるが、共通して腎臓間質の線維芽細胞から筋線維芽細胞が出現・増殖し、線維化が進行する。腎線維化の進行は腎機能低下と相関することから、線維化の解消や抑制が慢性腎臓病に対する治療戦略として有効であると考えられている。本研究では、独自に樹立したマウス腎臓の筋線維芽細胞株（Replac 細胞）を活用し、腎線維化の分子機構の理解と治療標的分子の同定を試みた。まず、Replac 細胞のなかには線維芽細胞の性質を保持している集団が存在しており、細胞表面に線維芽細胞マーカーである CD73 を発現していることを明らかにした。また、CD73 陰性 Replac 細胞が CD73 陽性細胞へと脱分化する培養条件を確立した。そこで、RNA 干渉ライブラリーを CD73 陰性 Replac 細胞に導入し、CD73 陽性細胞への脱分化誘導に関連する遺伝子を探索した。その結果、1 つの分子経路に関連する複数の遺伝子が同定された。また、これらの遺伝子の発現抑制により、細胞外基質や線維化の促進に関連する遺伝子の発現レベルが低下することを確認した。次に、マウスの尿管結紮モデルを用いて、腎線維化に伴う REP 細胞の遺伝子発現変化を単一細胞レベルで解析したところ、筋線維芽細胞への形質転換に伴って発現が変動する遺伝子群を見いだした。これらの遺伝子を Replac 細胞に過剰発現させたところ、筋線維芽細胞の遺伝子発現特性を減弱させる遺伝子を同定した。以上の結果から、本研究で解析した遺伝子は、線維芽細胞である REP 細胞が慢性腎臓病の環境下で筋線維芽細胞へと形質転換する際に機能することが示唆された。また、筋線維芽細胞の線維芽細胞への脱分化誘導に寄与し、腎線維化、ひいては慢性腎臓病の治療標的となると考えられた。