

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	うっ血による腎組織線維化はエリスロポエチン産生の低下を介して心腎連関を増悪させる
所 属 機 関	京都府立医科大学 循環器腎臓内科
氏 名	草場哲郎
心不全、腎不全、腎性貧血の間には、それぞれの増悪および予後の悪化を互いに助長する悪性サイクルが存在し、心腎貧血症候群(Cardio-Renal-Anemia syndrome: CRAS)と呼ばれている。心不全患者における腎機能障害の発症機序として、近年の臨床観察研究では、下大静脈圧が上昇(=うっ血)することに伴い腎機能障害が発症する機序(Backward failure)が、心不全患者での腎不全発症の主因であることが明らかとなっている。そこで本研究では、腎うっ血を起点とする腎組織線維化・貧血の悪化という悪性サイクルを、EPO産生細胞を含む個々の細胞レベルで遺伝子発現解析をするために、腎うっ血時の腎組織をsingle cell RNA seq (scRNA seq)により解析し、EPO産生細胞の動向を観察することを目的とした。 本研究では、8週齢マウスに対して両側腎静脈の間の下大静脈を縮窄することで、左腎のみの腎静脈圧上昇による片側腎うっ血モデルを作成した。その後両腎に対して軽度の腎虚血再灌流障害(IRI)を加え、手術1日後に腎組織を摘出した。手術後に実施したエコーでは、うっ血腎では腎静脈径の高度な拡張を認め、静脈内血流は低下していた。マウスの尾で測定した体血圧は腎うっ血の術前後で変化を認めなかった。 組織学的検討では、PAS染色において、うっ血のみでは大きな変化を認めなかったが、うっ血にIRIを加えた場合にはIRIだけの腎臓に比し、高度な尿細管傷害を認めた。また腎組織の傍尿細管毛細血管の拡張を認め、またその内腔には好中球の集簇を認めた。PCRでは、尿細管傷害のマーカー(Havcr1、Lcn2)の上昇、正常尿細管マーカー(Lrp2、Slc34a1)の低下をIRIに比し、IRI+うっ血群で認めた。また炎症性サイトカイン(Ccl2、Tnfa)の上昇、好中球マーカー(Ly6g)、マクロファージマーカー(Cd68)の上昇をIRIに比し、IRI+うっ血群で認めた。また組織RNAサンプルを用いてSingle cell RNA seqを実施したところ、まだ解析の途中であるが、腎うっ血に特的な分子の発現を血管内皮細胞に見出している。	