腎尿細管再生機序の解明と腎幹細胞の同定

前 嶋 明 人¹

はじめに

腎臓は生体内の恒常性を維持する上で必須な臓器である。したがって、その異常は単なる腎機能障害にとどまらず全身に影響する。間質線維化や糸球体硬化が進行して一旦腎不全に陥ると、それを食い止める有効な手段は今のところない。年々増加傾向にある透析導入患者を減らす上でも、その原因となる腎不全の進行を遅らせることは腎疾患治療において最も重要な課題の一つである。我々はこのような問題を克服すべく「腎臓の再生」に焦点を当てて研究を行ってきた。「腎機能が失われた個体に対する機能腎の再生」を目指している。

アクチビン・フォリスタチン系による 腎尿細管再生および尿細管形成の制御

本来、腎臓は様々な障害を受けても自然に回復する能力を有しており、臨床的には急性腎不全がその一例である。障害後一過性に尿細管壊死に陥っても、反応性に周囲の正常な尿細管細胞が増殖・遊走・分化し、新たな尿細管が再構築されると考えられている。我々はまずはじめに TGF- β ファミリーに属する分化誘導因子アクチビンに注目した。アクチビンにはフォリスタチンと呼ばれる天然のアンタゴニストが存在する。しかし、尿細管再生におけるアクチビン・フォリスタチン系の役割は不明であった。そこで虚血・再灌流傷害急性腎不全モデルを用いて解析を行ったところ、フォリスタチンを投与して内因性アクチビンシグナルを遮断すると尿細管再生が促進され、¹ さらにその作用には Pax-2 という腎発生に重要な転写因子が関与する² ことが明らかになった。培養尿細管細胞を用いた解析でも、アクチビンはその細胞の増殖を強力に抑制する因子であることが判明した。³ 臓器再生はその器官形成と類似したメカニズムで調節され、関与する液性因子も共通していることが知られている。そこで腎臓の形態形成におけるアクチビンの役割について検討を進めたところ、変異アクチビン受容体発現トランスジェニックマウス、⁴ MDCK 細胞を用いた尿細管形成

モデル、⁵ 胎生腎の器官培養システム^{6,7} などの結果から、アクチビン・フォリスタチン系が腎臓の尿細管再生だけでなく腎発生過程においても重要な役割を果たすことが明らかになった。⁸

腎幹細胞と尿細管再生

腎臓の再生メカニズムをさらに明らかにするため、腎障害の回復過程で観察される増殖細胞（再生細胞）の起源に注目した。この尿細管再生を担う主要な細胞、いわゆる再生細胞の起源は明らかになっていない。しかし、その細胞の性質・特徴が明らかになれば、腎臓の再生メカニズムを理解するだけでなく、腎再生促進因子の探索や治療薬の開発といった腎再生医療のさらなる発展が期待できると思われた。そこで我々は組織幹細胞に共通した「細胞の分裂速度が非常に遅い」という性質に注目した。これは細胞分裂の際に起こりうる DNA 変異を最小限にするための仕組みと考えられている。このような性質を持つ細胞、いわゆる「Slow-Cycling Cell」は各組織で同定されつつある。BrdU ラベリング法を用いて解析した結果、ラット成体腎の尿細管にこの Slow-Cycling Cell が存在することを確認した。さらに虚血・再灌流障害急性腎不全モデルにおいて、回復過程のごく初期からこの細胞は分裂を開始し、その後増殖を繰り返して、最

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学

平成18年12月18日 受付

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学 前嶋明人

図1 Slow-cycling cells (SCCs) を起点とした尿管再生プロセス

尿管は障害を受けると壊死に陥るが、生き残った slow-cycling cell が増殖、遊走、分化することにより、成熟した尿管上皮が再生される。

最終的には成熟した尿管上皮へ分化するという、腎幹細胞的な役割を果たす細胞集団であることを明らかにした⁹ (図1)。この細胞は腎線維化の過程で Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) を起こして間質に移行し、筋線維芽細胞へと形質転換すること、すなわち腎臓の再生だけでなく線維化にも深く関与することも証明している。¹⁰ 最近では、この細胞を選択的に分離し In vitro で解析したところ、腎臓を構成する様々な細胞に分化する、すなわち多分化能を有することが明らかになっている。¹¹

今後の展望

近年、「腎臓再生・腎幹細胞」に関する研究が国内外を問わず盛んに行われている。他臓器に比べて解剖学的あるいは機能的に複雑なため、腎臓そのものを再生することは現時点で不可能である。しかし、何らかの方法により「機能する尿管」を少しでも増やすことができれば、腎機能の改善は充分期待できるだろう。今後研究をすすめ、我々の同定した腎尿管 SCCs の増殖・分化のメカニズムをさらに明らかにすることができれば、腎再生医学の発展に大きく貢献するものと思われる。

謝辞

本研究を通じて御指導いただいた群馬大学生体調節研究所 (細胞調節分野) 小島至教授、群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学野島美久教授ならびに御協力いただいた各教室の先生方に深く感謝いたします。

文献

1. Maeshima A., Zhang Y.Q., Nojima Y., et al. Involvement of the activin-follistatin system in tubular regeneration after renal ischemia in rats. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(8): p.1685-1695.
2. Maeshima A., Maeshima K., Nojima Y., et al. Involvement of Pax-2 in the action of activin A on tubular cell

regeneration. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(12): p. 2850-2859.

3. Maeshima A., Nojima Y. and Kojima I. Activin A: an autocrine regulator of cell growth and differentiation in renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2002; 62(2): p.446-454.
4. Maeshima A., Shiozaki S., Tajima T., et al. Number of glomeruli is increased in the kidney of transgenic mice expressing the truncated type II activin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268(2): p.445-449.
5. Maeshima A., Zhang Y.Q., Furukawa M., et al. Hepatocyte growth factor induces branching tubulogenesis in MDCK cells by modulating the activin-follistatin system. *Kidney Int* 2000; 58(4): p.1511-1522.
6. Maeshima A., Yamashita S., Maeshima K., et al. Activin a produced by ureteric bud is a differentiation factor for metanephric mesenchyme. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (6): p.1523-1534.
7. Maeshima A., Vaughn D. A., Choi Y., et al. Activin A is an endogenous inhibitor of ureteric bud outgrowth from the Wolffian duct. *Dev Biol* 2006; 295(2): p. 473-485.
8. Maeshima A., Nojima Y. and Kojima I. The role of the activin-follistatin system in the developmental and regeneration processes of the kidney. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12(4): p.289-298.
9. Maeshima A., Yamashita S. and Nojima Y. Identification of renal progenitor-like tubular cells that participate in the regeneration processes of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(12): p.3138-3146.
10. Yamashita S., Maeshima A. and Nojima Y. Involvement of renal progenitor tubular cells in epithelial-to-mesenchymal transition in fibrotic rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(7): p.2044-2051.
11. Maeshima A., Sakurai H. and Nigam S.K. Adult kidney tubular cell population showing phenotypic plasticity, tubulogenic capacity and integration capability into developing kidney. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(1): p.188-198.