

公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 研 究 名 | 迷走神経によるエリスロポエチン産生調節機構の解明 |
| 所 属 機 関 | 東京大学大学院医学系研究科 CKD 病態生理学講座 |
| 氏 名 | 井上 剛 |
| <p>申請者はこれまでに、急性腎障害モデルの一つである両側腎虚血再灌流モデルを用いて、迷走神経刺激による腎臓保護効果メカニズムの解明を行ってきた。一方、腎性貧血・腎臓線維化を伴う慢性腎障害に対しては、迷走神経の関与はこれまで報告がなく、本研究では、こちらに焦点をあて研究を推進した。</p> <p>片側虚血再灌流障害による慢性腎障害モデルを使用し、片側虚血再灌流障害を起こした翌日より週3回2週間迷走神経刺激を施行し、その効果を評価した。その結果、片側性虚血再灌流障害による腎機能低下および線維化が、迷走神経刺激によって抑制された。虚血再灌流障害を受けた側（左側）の腎臓では、障害を受けていない腎臓（右側）に比べエリスロポエチンの発現量の低下を認めるものの、迷走神経刺激による発現改善は認めなかった。その後同様の実験を3回繰り返すも、1回目に認めた迷走神経刺激による腎保護効果は認めず再現性が得られなかったため、モデルをシスプラチン腎症へと変更した。</p> <p>実臨床においては、腎障害をきたした後に病院を受診することが多いため、本研究においては、腎障害を起こした後の迷走神経刺激による腎保護効果に主眼を置き、研究を推進した。シスプラチン投与翌日に迷走神経刺激を行ったところ、腎臓の障害は軽減された。この迷走神経刺激による腎臓保護効果は、脾臓を前もって摘出すると消失。シスプラチン投与した翌日に$\alpha 7$ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト（GTS-21）刺激したマクロファージをマウスに移入すると、腎保護が認められた。また、迷走神経刺激によって、血漿中で免疫細胞の走化性に関連する CCL2 などの発現が抑制されていることが判明した。さらに、シスプラチンによって誘導される腎臓への免疫細胞の浸潤が、迷走神経刺激によってマクロファージを中心とした免疫細胞の浸潤が抑制されることを見出した。</p> <p>これらの結果から、シスプラチン障害が生じた後でも、迷走神経刺激を行うことで、急性期の腎障害が軽減され、長期的には腎臓の線維化・腎性貧血が改善することが予想された。さらなる機序の解明のため、マクロファージに迷走神経刺激を模倣した$\alpha 7$ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト投与などを行い RNA-seq を施行した。現在これらのデータの詳細な解析を行っており、自律神経を介した腎臓保護・線維化抑制・腎性貧血改善メカニズムに関する新たな発見を目指して研究を推進している。</p> | |