慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Leukemia Inhibitory Factor Is Involved in Tubular Regeneration after Experimental Acute Renal Failure.
Sub Title	急性腎不全回復期における尿細管再生への白血病阻止因子の関与
Author	吉野, 純(Yoshino, Jun)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.34-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0034

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Leukemia Inhibitory Factor Is Involved in Tubular Regeneration after Experimental Acute Renal Failure.

（急性腎不全回復期における尿細管再生への白血病阻止因子の関与）

吉　野　　純

内容の要旨

虚血、薬剤等による腎臓障害後に正常の腎機能を回復するため、傷害を受けた尿細管上皮の再生が必要とされる。尿細管の再生過程において、上皮細胞が基底膜へ遊走し、脱分化・増殖し、再分化し尿細管を再編成することが知られている。この再生過程が、多くの点で腎臓の器官形成期におけるネフロンの成熟過程と類似しており、Pax-2（paired box gene-2）、Wnt-4（wingless -type MMTV integration site family, member 4）に代表される腎臓発生に必須とされている幾つかの遺伝子が、傷害後の腎尿細管で一過性に発現上昇し、再生に寄与することが諸家により報告されている。

白血病阻止因子（Leukemia inhibitory factor, 以後LIF）は、マウス白血病細胞のマクロファージへの分化誘導因子としてクローニングされた。インターロイキン６ファミリーに属し、多種多様な機能を有するサイトカインとして知られている。LIFは腎臓上皮細胞も含め種々の細胞で合成され、発生、造血、炎症、傷害後の再生を含む様々な過程に関与することが報告されている。胎生期間の腎臓において、LIFは尿管芽より分泌され、間葉細胞の上皮細胞への分化誘導因子として報告されている。

LIFの腎臓器官形成の役割から、LIFは尿細管上皮細胞の再生過程にも関与すると考え本研究を勘案した。本研究では、第一にLIFおよびLIF受容体の発現様式を、ラットの正常の胎生腎、成体腎、および虚血再灌流後の傷害腎を用いて検討した。次に、腎臓の培養上皮細胞を用いて、in vitroの虚血モデル（ATP depletion法）を作製し、尿細管再生におけるLIFの役割を調べた。

胎生期、後腎においてLIFは尿管芽由来の上皮細胞に発現を認め、LIF受容体は間葉系細胞を中心に発現を認めた。成体腎では、LIFおよびLIF受容体は集合管細胞に局在した。虚血腎傷害の回復期間において、LIFおよびLIF受容体の遺伝子発現は一過性に上昇し、その発現部位は傷害後、細胞増殖期にある近位尿細管に認めた。腎臓の培養上皮細胞を用いた、in vitroの虚血モデル（ATP depletion法）の回復期間に中和抗体を投与し内因性のLIFを阻害することで、尿細管細胞の再生過程（DNA合成能、細胞数）が抑制された。

以上の結果から、器官形成に重要な役割を果たすLIFが、傷害後の再生過程にある尿細管細胞で一過性に発現上昇し、腎臓再生に寄与することが示された。

論文審査の要旨

虚血や薬剤によって傷害を受けた腎臓が機能を回復するためには、傷害を受ける糸球体や尿細管上皮の再生が必要とされる。この再生過程の詳細は未だ明らかではない。そこで本研究では、虚血による尿細管障害後の再生に関与する諸遺伝子の中から、腎上皮細胞を含め種々の細胞で合成され、発生、造血、炎症、傷害後の再生を含む様々な過程に関与することが報告されているleukemia inhibitory factor（LIF）に注目し、尿細管上皮細胞の再生過程への関与を検討した。

LIFは、胎生期の後腎において尿管芽由来の上皮細胞に発現し、LIF受容体は間葉系細胞を中心に発現を認めた。虚血実験の回復期にLIFおよびLIF受容体遺伝子は一過性に発現亢進を示し、その発現部位は傷害後、細胞増殖期にある近位尿細管に認めた。In vivoでの検討が困難なことから、腎臓の培養上皮細胞を用いたin vitroの虚血モデルでの研究で、虚血障害の回復期間に中和抗体を投与して内因性LIFを阻害すると、尿細管細胞の再生過程の抑制を認めた。

以上の研究結果から、器官形成に重要な役割を果たすLIFが、虚血による尿細管障害の再生にも関与していることを示唆した。

このような研究に関して、まず尿細管上皮の再生に際して腎外性の骨髄由来細胞が重要であるのか、腎内の何らかの細胞が重要であるのかが議論された。当研究者はその修復過程や細胞数からみて、腎内の何らかの細胞が重要であるとされた。腎臓の再生過程には、今回当研究者が注目したLIF以外に、Pax-2（paired box gene 2）やWnt4（wingless-type MMTV integration site family member 4）など多くの遺伝子が関与することが知られているが、この中で特にLIFに注目したことも議論となった。当研究者はLIFがインターロイキン６ファミリーに属し、多種多様な機能を有するサイトカインで、色々な臓器の再生に関与している可能性があるからとされた。本研究で最も問題とされた点は、虚血障害後の再生過程の検討を、腎の上皮由来細胞株のNRK52Eを用いて行ったことである。本来ならばin vivoにおいて検討されるべきであったが、in vivoでの予備実験でLIFの上昇を抑制することを試みたが、antisense oligoを用いても抑制することができず、培養上皮細胞を用いて検討したとされた。またLIFのノックアウトマウスの作成による検討も考えたが、マウスの一過性虚血実験が困難なことから、今回は培養細胞を用いたとされた。培養上皮細胞を用いた検討で、妥当な成績が得られたことから、in vivoにおける詳細な研究は今後の課題とされた。また、この研究成果をどのようにヒトの急性腎不全の進展阻止および治療に応用していくかが今後の課題とされた。

腎再生に関与するいくつかの遺伝子の中でLIFの関与に注目し、尿細管上皮の再生に果たす役割を明らかにした点で、この領域に貢献する価値ある論文と評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　猿田　享男
　　泌尿器科学　村井　　勝　　生理学　岡野　栄之
　　内科学　池田　康夫
学力確認担当者：
　　審査委員長：村井　勝

試問日：平成16年２月10日