

(甲種)

論 文 要 旨

学 位 論 文

表 題 腎臓病における VEGF-A シグナルの役割

申 請 者 氏 名 大野 和寿

担当指導教員氏名 長田 太助 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科  
地域医療学系専攻  
腎尿路疾患学  
腎臓内科学

## 論文要旨

氏名 大野 和寿

### 表題

腎臓病における VEGF-A シグナルの役割

### 1 研究目的

慢性腎臓病 (Chronic kidney disease : CKD) は、様々な原因によって引き起こされる持続的な腎臓機能障害の状態であり、心血管イベントや死亡のリスクを増加させるため、その発症と進行の予防は医療者にとって喫緊の課題の1つである。急性腎障害 (Acute Kidney Injury : AKI) は短期間で急激に腎機能が低下する病態である。AKI では、腎臓の主要な構成細胞である尿細管上皮細胞 (Renal tubular epithelial cells : RTEC) が傷害を受け、細胞死が引き起こされる。AKI 後、RTEC が再生すれば腎機能は回復するが、RTEC が再生できなかった場合は CKD に移行する。VEGF-A (Vascular endothelial growth factor- A) は代表的な血管新生因子である。腎臓においては、VEGF-A は主に糸球体上皮細胞と RTEC から分泌され、RTEC からの VEGF-A は尿細管周囲毛細血管 (Peritubular capillaries : PTC) を維持する役割を担っている。PTC は RTEC に酸素と栄養を供給して腎臓の恒常性を維持しており、その密度は腎予後と関連している。AKI の病態において、PTC の密度は RTEC と同様に減少している一方、腎組織の修復には PTC が重要である。しかし健常腎での VEGF-A の供給源である RTEC が減少した AKI からの回復過程において、どのように PTC が再構築され RTEC が再生するのかは不明である。本研究では腎臓組織における VEGF-A 産生に注目し、腎臓病における組織リモデリングの分子メカニズムを解析した。

### 2 研究方法

本研究では CKD に共通する組織所見である腎間質線維化を誘導する病態モデルとして、葉酸腎障害モデルを用いて解析を行った。まずマウスに葉酸を投与し、経時的な腎組織の解析を行った。次に CKD 病態における VEGF-A 産生細胞の同定のため葉酸投与 7 日後の腎臓を用いて Single cell-RNA sequencing 解析を行った。また、葉酸投与後の腎臓に集積したマクロファージ (MΦ) について経時的にフローサイトメーターによる解析を行った。MΦ 特異的に VEGF-A を欠損したマウス (*LysM-Cre Vegfa<sup>flox/flox</sup>*) を作製し、葉酸投与による腎線維化を誘導し組織学的な解析を行った。

### 3 研究成果

葉酸を投与し 2 日後の腎臓組織における *Vegfa* および *Megalin* の遺伝子発現はベースラインと比較し低下していた。そのため、障害後の腎臓組織における VEGF-A 産生細胞の同定のため Single cell-RNA sequencing 解析を行ったところ、腎臓に集積した白血球のうち MΦ が特に VEGF-A を高度に発現していた。また、葉酸投与後の腎臓組織には 2 種類の MΦ の亜集団が 2 相性に集積しており、これらはどちらも *Vegfa* を発現していた。MΦ 特異的に VEGF-A を欠損したマウスに葉酸を投与したところ、葉酸投与 14 日目の腎臓組織においてコントロールマウスと比較し、腎臓組織の線維化が増悪した。

### 4 考察

腎臓病の病態において、組織の修復に尿細管上皮細胞由来の VEGF-A が貢献しているという報告は過去にあるものの、VEGF-A の供給源として MΦを示した研究は本報告が初めてである。加齢によって VEGF シグナルが機能不全をきたすものの、生体内の VEGF レベルを保つことで微小血管の保持ならびに寿命の延伸が認められたという報告もあり、ヒト検体での解析も含めて腎臓病における VEGF-A シグナルの役割のさらなる解明が期待される。

## 5 結論

腎臓病の病態において、健常時に VEGF-A を産生する RTEC に代わって腎組織に集積した MΦが VEGF-A を供給し腎組織を修復する役割を担っていた。腎臓病における MΦを介した VEGF-A シグナルは CKD の新たな治療標的として期待される。