

急性腎障害後腎修復時の MDM2-p53 経路の解析

デューク大学医学部腎臓内科

井出 佳奈

私は『急性腎障害後腎修復時の MDM2-p53 経路の解析』という研究テーマのもと、貴財団の助成を受け、以下研究を行い現在も遂行中である。

Sox9 遺伝子は尿細管上皮細胞に組織幹細胞様機能を付与し腎修復に寄与することが知られているが、急性腎障害から慢性腎不全の移行時になぜ SOX9 発現尿細管上皮細胞が修復不全に陥るかは未だ不明である。私は、*Mdm2-p53* 経路が SOX9 発現尿細管上皮細胞の機能制御、組織修復に関与しているという仮説を立て、貴財団の支援期間において以下の研究を行った。

① SOX9 発現尿細管上皮細胞の機能解析

単一細胞 RNA シークエンス法（以下 scRNA-seq）を用いて腎障害後の SOX9 発現細胞の機能解析を行った。その結果、*Sox9* 遺伝子は腎障害時に脱分化した近位尿細管上皮細胞（Damage-associated proximal tubular cells; DA-PT 細胞）に強く発現すること、またこの細胞群は炎症を惹起することがわかった。更に、遺伝学的細胞運命追跡法を用いることで、私たちは、この DA-PT 細胞の細胞挙動を詳細に検討した。初期の腎障害が軽度の場合、DA-PT 細胞は誘導されるものの、その後再分化するが、初期の腎障害が強い場合、この細胞群は再分化せずに蓄積することが判明した。DA-PT 細胞の蓄積が、腎内炎症と線維化を遷延させることで、急性腎障害後の腎組織修復不全の病態の基盤となっていることが示唆された。この DA-PT 細胞ではグルタチオン代謝関連遺伝子の発現が有意に低下しており、フェロプトーシスあるいはフェロプトーティックストレスに脆弱性を有することが分かった。さらに、遺伝的にフェロプトーティックストレスを誘導したマウスモデル (*Sox9^{IRRES-CreERT2}; Gpx4^{flox/flox}*) では、DA-PT 細胞の増加や腎障害マーカー、炎症細胞浸潤、線維化が増加することが示された。以上よりフェロプトーティックストレスが SOX9 発現細胞の機能制御に重要であることが示唆された。これらの結果は本年、*elife* 誌に発表している。(Ide S*, Kobayashi Y*, **Ide K**, Strausser SA, Abe K, Herbek S, O'Brien LL, Crowley SD, Barisoni L, Tata A, Tata PR, Souma T. *Elife*. 2021;10:e68603. *共第一著者)

② SOX9 発現細胞における MDM2 の役割の検討

Mdm2-p53 経路はフェロプトーシスの制御に関わることが報告されてきている (*Genes Dev*. 2020)。*Mdm2-p53* 経路がどのように近位尿細管上皮細胞の細胞運命、細胞の機能を制御するかを検討するために、DA-PT 細胞において薬物誘導性に *Mdm2-p53* 経路を増強および減弱できる遺伝子改変動物を作成した。本マウスに対して虚血再灌流障害を誘導し、腎障害後のマウス腎組織の解析を行った。DA-PT 発現細胞において *Mdm2-p53* 経路は腎障害急性期と後期において役割が大きくなることが示唆された。

本助成の御支援により、腎障害と修復の新規分子基盤を同定することができ、第2著者として **Elife** 誌に報告することができるとともに、医師研究者としてさらなる飛躍をとげるための研鑽を行うことができました。この場をお借りして心より御礼申し上げます。