

虚血腎傷害マウスを用いた骨髄幹細胞による血管内皮再生分子機構の解析：SDF-1/CXCR4シグナル経路の重要性

○大西浩之、水野信哉

(阪大院・医・分子再生医学)

【背景と目的】造血幹細胞を含む骨髄由来細胞が血管再生に加担して組織傷害に抑制的に働く事が心筋梗塞マウスを用いた研究から明らかにされている。近年、Stromal cell derived factor (SDF)-1/CXCR4 シグナルが **homing** に重要な機能を担うとの報告が集積されつつある。今回私達は、腎虚血病態における骨髄細胞動員を介した腎血管再生の可能性と SDF-1 シグナルの貢献度をマウスモデルにより解析した。

【材料と方法】GFP-transgenic マウスからの移植によって骨髄細胞を置換したマウスを作製し、両腎クランプによる腎傷害を与えた。腎虚血 2 日後までに、腎皮髄境界部を中心に組織傷害が誘導され、ピモニダゾールの沈着でみた低酸素領域が拡大したが、その後低酸素状態の改善とともに修復に向かった。虚血 2 日目の腎には HIF-1 の発現が誘導され、その下流分子である SDF-1 の mRNA およびタンパク発現が尿細管上皮を中心に増加した。これに一致して傷害部位には GFP 陽性骨髄細胞が動員されており、その一部には内皮マーカー CD31 が発現していた。そこで CXCR4 の機能阻害抗体を腎虚血マウスに投与したところ、傷害部位への骨髄幹細胞の動員は阻害され、骨髄由来の微小血管内皮細胞数も減少する事が判明した。

【考察】以上の解析から、腎虚血傷害に伴う低酸素によって誘導される SDF-1 はその受容体である CXCR4 を発現する骨髄幹細胞に作用し、低酸素領域に骨髄幹細胞を動員する事によって血管新生をもたらすと予想される。SDF-1- CXCR4 経路を介した骨髄幹細胞による微小血管再生は、低酸素状態の改善を介して、腎再生を容易にする環境を提供している可能性が示唆される。