

29. VHL 遺伝子の不活性化はマウス腎虚血再灌流障害を抑制する

井口 みつこ¹⁾、柿沼 由彦²⁾、倉林 睦¹⁾、佐藤 隆幸²⁾、執印 太郎³⁾、Seung-Beom Hong⁴⁾、
Laura S. Schmidt⁴⁾、降幡 睦夫¹⁾ 1)高知大学医学部病理学、2)循環制御学、3)泌尿器科学、
4)Urologic Oncology Branch, National Institutes of Health

【目的】急性腎不全の病態は虚血による尿細管障害が主体であり、再灌流により増悪する。組織の酸素分圧低下は低酸素誘導因子(HIF)の蛋白レベルを増加させ、エリスロポエチン(EPO)、ヘムオキシゲナーゼ(HO-1)、血管内皮増殖因子(VEGF)などの下流遺伝子の発現を亢進させ、低酸素障害を回避しようとする。VHL 遺伝子は癌抑制遺伝子としてよく知られているが、HIF の蛋白量制御因子の一つでもあり、通常酸素濃度下ではユビキチン-プロテアソーム経路を介してHIFを分解している。今回我々はVHL 遺伝子のノックアウトマウスを用いて、虚血再灌流における急性尿細管障害の病態をコントロール群と比較検討した。

【方法】初期発生からの VHL 遺伝子欠損は胎生致死となるため、個体発生後に VHL 遺伝子を後天的に欠失させるマウス(ノックアウト群)を作成した。生後 8 週から 12 週のマウスを使用し、両側腎動脈のクリッピングによる虚血再灌流(虚血 30 分+再灌流 24 時間)を行い、ノックアウト群とコントロール群を比較した。

【結果】コントロール群に対しノックアウト群では VHL 蛋白量は有意に減少していた。一方で HIF や EPO、HO-1、VEGF の発現はノックアウト群で増加した。虚血再灌流後の血中尿素窒素(BUN)と血清クレアチニン(CRN)値は、ノックアウト群で BUN: 52.12±6.61, CRN: 0.24±0.04、コントロール群で BUN: 138.10±13.03, CRN: 0.72±0.16 であり、ノックアウト群で低値であった(P<0.05)。尿細管障害スコアはノックアウト群: 0.90±0.12、コントロール群 2.40±0.08 であり、形態学的にもノックアウト群で障害が軽度であった(P<0.05)。ノックアウト群では尿細管上皮細胞の VHL 発現が有意に減少し、アポトーシス陽性細胞も減少していた。

【考察】VHL 遺伝子の不活性化はマウス腎虚血再灌流障害において尿細管障害を抑制した。今回の実験では VHL 欠失により HIF やその下流低酸素応答遺伝子群の発現が上昇し、虚血耐性となったと考えられた。なお、一過性の VHL 欠失は低酸素障害を確かに抑制するが、長期的な場合、つまり HIF が恒常的に発現する状態が生体にどのような影響を及ぼすかについては、今後の研究が待たれる。