

【目的】腎臓の間質線維芽細胞は、赤血球増殖因子エリスロポエチンを低酸素誘導性に分泌することにより、酸素を運搬する赤血球の数を調節している。また、血圧を上昇させるレニンは、腎臓の傍糸球体細胞から分泌されることが知られていたが、研究代表者らは最近、血圧低下時に腎臓間質線維芽細胞でレニンの産生・分泌が誘導されることを発見した。以上の独自の知見は、腎臓間質線維芽細胞がエリスロポエチンやレニンを産生・分泌することにより、赤血球の分化増殖と循環を制御し、全身への酸素供給の恒常性を維持するうえで重要な役割を担うことを示唆している。そこで本研究では、これらの液性因子の腎臓間質線維芽細胞における産生制御様式を解明し、酸素供給維持機構に関する新知見を得ることを目的とした。

【方法】マウスの貧血モデル、腎障害モデルおよび低酸素曝露モデルを用いて、様々な負荷に対するレニン-アンジオテンシン系関連遺伝子の臓器別発現様式を RT-PCR 法より解析した。また、*in situ hybridization* 法により、エリスロポエチンおよびレニンの発現を組織レベルで調べた。ラットについても、同様の解析を実施した。さらに、腎臓病患者の腎生検組織切片の *in situ hybridization* を行い、ヒトにおける腎臓間質レニン産生について検討した。

【結果】貧血マウスの血圧を測定したところ、正常マウスよりも有意に低下していた。また、重篤な貧血時には、腎臓間質線維芽細胞から血圧を上昇させる作用のあるレニンが分泌されることをマウスおよびラットを用いた解析から確認した。そこで、貧血による低酸素と低血圧のいずれが腎臓間質線維芽細胞のレニン産生に影響を及ぼすかを検討したところ、低酸素ではなく、血圧低下であることが判明した。また、腎障害による腎線維化は腎臓間質のレニン産生を強く誘導し、マウスの全身血圧を上昇させることがわかった。以上の結果から、腎臓間質線維芽細胞は、エリスロポエチンとレニンを貧血誘導的に産生する能力を備えているが、その誘導機構は異なることが示された。

腎臓間質線維芽細胞による赤血球循環の制御

