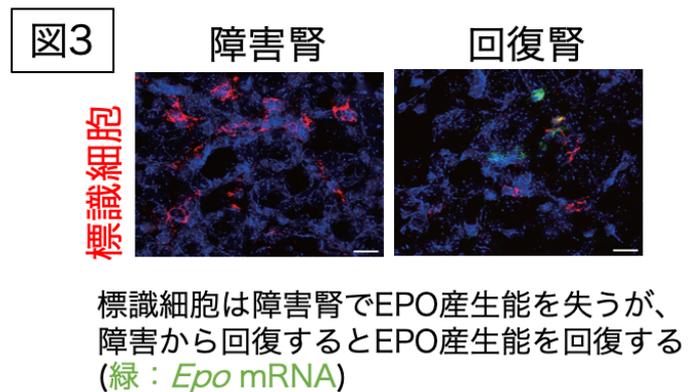
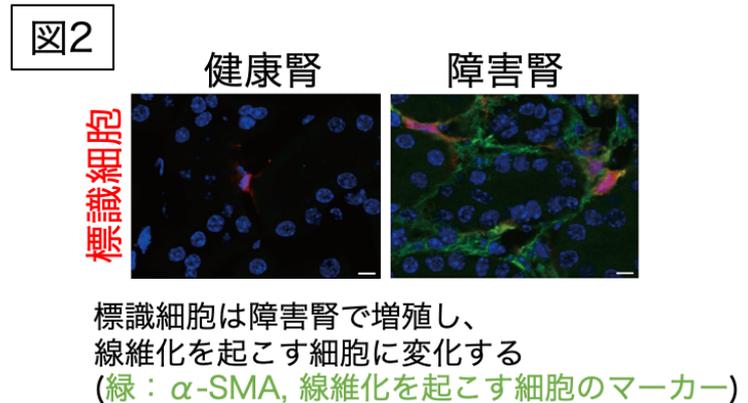
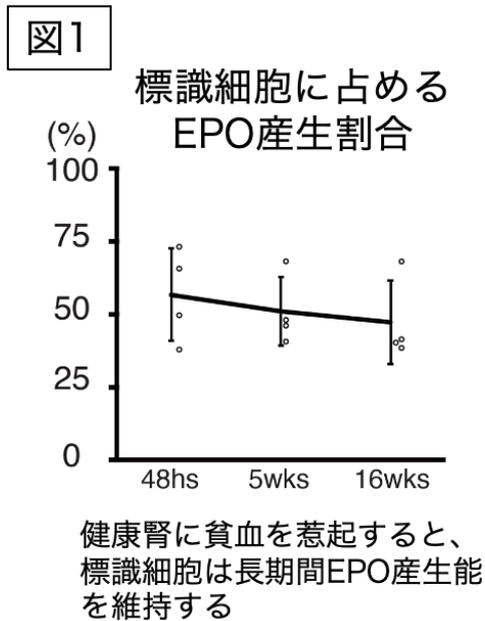


腎臓のエリスロポエチン産生細胞が特殊な細胞集団であることを証明

—腎性貧血のより詳細な機序の解明を目指して—



概要

慢性腎臓病は増加を続けており、大きな健康問題となっています。

エリスロポエチン(EPO)は腎臓の線維芽細胞で産生され、骨髄で赤血球産生を促す造血ホルモンです。透析患者を含む慢性腎臓病患者では腎臓の EPO 産生能が低下するため、貧血になります(腎性貧血)。そのため、合成した EPO を定期的に注射することで、腎性貧血の治療をしますが、合成した EPO にはいくつかの副作用があります。腎性貧血治療薬にかかる費用は年間 500 億円を超え、医療費の面でも問題となっています。近年、自分の EPO 産生を増やす治療法(HIF-PH 阻害薬)も上梓されましたが、EPO を産生する細胞のふるまいには未だ不明な点が多く残されています。その一番の理由は、EPO 産生を停止した EPO 産生細胞を観察することが困難であったことです。

京都大学大学院医学研究科 柳田素子教授、金子恵一同特定病院助教らの研究グループは、任意の時点で EPO 産生細胞を永久に標識する遺伝子組み換えマウス(Epo^{CreERT2/+}マウス)を作成して、健康な腎臓

と障害腎での EPO 産生細胞の挙動の解析を行いました。その結果、健康な腎臓では線維芽細胞のごく一部である EPO 産生細胞が、いわばプロフェッショナル集団として、繰り返し EPO を産生すること、障害された腎臓ではこの細胞は EPO 産生能を失うが細胞自体は性質が変化した状態で存在しており、増殖して線維化に寄与していること、腎臓から回復すると再び EPO 産生能を回復することを明らかにしました。こうした EPO 産生細胞のふるまいは今回の解析で初めて明らかになりました。

本知見は腎臓の EPO 産生細胞が特殊な細胞集団であることを示唆しております。障害腎を含めた様々な状況での EPO 細胞を詳細に解析することは腎性貧血の機序の解明と腎性貧血の治療方法の開発に役立つことが期待されます。

背景

慢性腎臓病は増加を続けており、大きな健康問題となっています。慢性腎臓病患者では赤血球産生が低下し、腎性貧血を発症します。エリスロポエチン(EPO)は腎臓から産生され、骨髄で赤血球の産生を促す機能を持つ造血ホルモンです。腎性貧血は障害された腎臓の EPO 産生能が低下して発症します。

慢性腎臓病が進行すると、腎性貧血を発症するだけでなく腎臓の「線維化」を認めます。柳田らは以前に腎臓の線維芽細胞の系譜追跡実験を行い、腎臓の EPO 産生細胞が腎臓の線維芽細胞であることを証明しました。また慢性腎臓病が進行すると腎臓の線維芽細胞の性質が障害され腎臓の線維化を引き起こし、さらに障害された線維芽細胞は EPO 産生能が低下し腎性貧血を発症することを示しました。慢性腎臓病で起こる線維化と腎性貧血という 2 つの病態は線維芽細胞の障害という共通した機序から生じることとなります。

これまでの研究では、EPO を産生していること自体を EPO 産生細胞の目印としていたため、EPO 産生を中止した EPO 産生細胞は観察できませんでした。したがって、

- (1)健康な腎臓ではすべての線維芽細胞が EPO 産生能を有しているのか、それとも特殊な細胞集団が繰り返し EPO 産生を行っているのか、
- (2)EPO 産生能が低下した障害腎では EPO 産生細胞が死滅して EPO 産生能が低下するのか、それとも生き残っているが EPO 産生できなくなっているのか

といったことが不明のままでした。

研究手法・成果

本研究では、EPO 産生細胞を任意の時点で標識し、永続的に追跡することを可能とする、遺伝子組み換えマウス(Epo^{CreERT2/+}マウス)を作成しました。Epo^{CreERT2/+}マウスを用いて腎臓の EPO 産生細胞を標識し、健康な状況と腎臓を惹起した状況での EPO 産生細胞の挙動を評価しました。Epo^{CreERT2/+}マウスによって標識された EPO 産生細胞は、腎臓の線維芽細胞の約 2%という少数でした。腎臓がない状況では EPO 産生細胞は長期間 EPO 産生を繰り返しました(図 1)。腎臓を惹起すると EPO 産生細胞は線維化を起こす性質に変化し、増殖しますが(図 2)、EPO 産生能を失うことがわかりました。また腎臓から回復すると、同じ標識された細胞が EPO 産生能を回復することを証明しました(図 3)。

本研究の結果は、EPO 産生細胞が特殊な性質を持つプロフェッショナルな細胞集団である可能性を示唆しています。

波及効果・今後の予定

現在、腎性貧血の治療薬として合成した EPO 注射薬と内因性の EPO を増やす HIF-PH 阻害薬が臨床現場で用いられ、腎性貧血の治療状況は大きく改善しています。しかしながら、いずれの薬剤においても望ましくない副作用の懸念が残されています。EPO 産生細胞の性質の解析を進めることで、腎性貧血のより詳細な機序の解明と新しい腎性貧血治療薬の開発につながることを目標としています。

研究プロジェクトについて

AMED-CREST 生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による 生命現象の理解と医療技術シーズの創出 「腎臓病において組織障害と修復を制御する微小環境の解明と医学応用」

用語説明

線維芽細胞：腎臓では尿を作る糸球体や尿細管が大きな割合を占めています。糸球体、尿細管と血管の間を埋める「間質」に線維芽細胞が存在し、臓器の構造維持やエリスロポエチンなどのホルモンの産生といった多くの機能を果たしています。

線維化：臓器の慢性的障害の結果、間質の細胞外基質が増加し異常に蓄積した状態です。臓器障害の進行度の指標とされ、進行すると回復できなくなります。

先行研究

Asada N, Takase M, Nakamura J, Oguchi A, Asada M, Suzuki N, Yamamura K, Nagoshi N, Shibata S, Rao TN, Fehling HJ, Fukatsu A, Minegishi N,8, Kita T, Kimura T, Okano H, Yamamoto M, Yanagita M. (2011) "Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice." J Clin Invest. doi:10.1172/JCI57301

研究者のコメント

進行した慢性腎臓病患者の 40%以上が腎性貧血を呈します。近年慢性腎臓病患者が増加しているため、腎性貧血に遭遇することは非常に多いです。現在でも腎性貧血治療薬はありますが、より副作用の少ない治療の開発にはエリスロポエチン産生細胞自体の性質の理解が欠かせません。Epo^{CreERT2/+}マウスを用いて、エリスロポエチン産生細胞を回復させる方法の開発を目指して取り組んでいきたいです。