

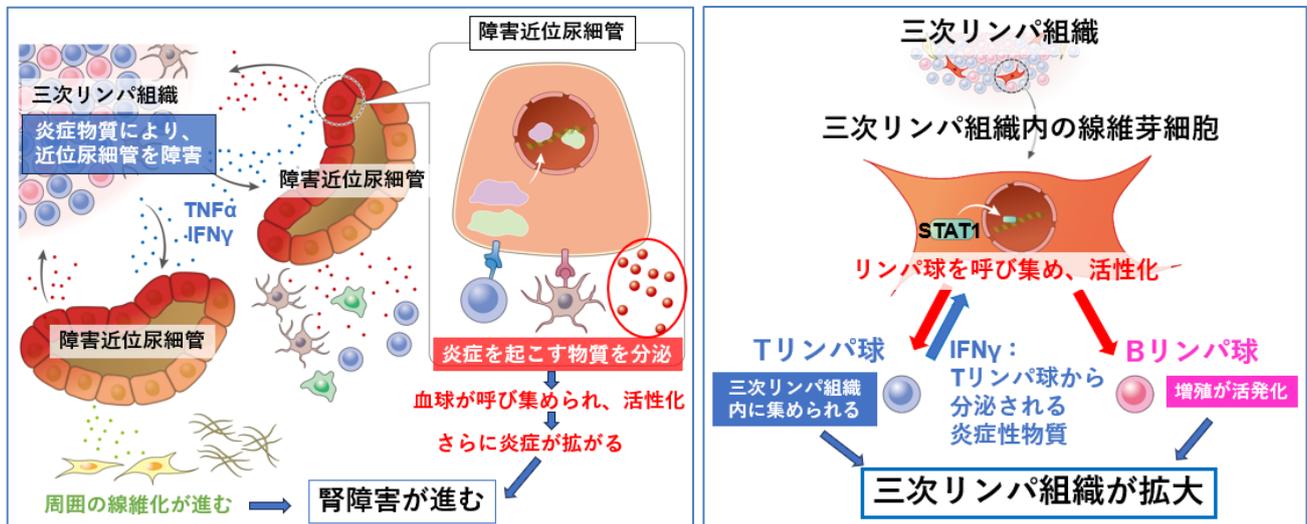
2023年8月7日

三次リンパ組織による腎障害メカニズムの解明 —慢性腎臓病の新たな治療標的候補を同定—

概要

近年、様々な慢性腎臓病¹で三次リンパ組織²というリンパ節に類似した炎症病変が形成され、腎予後不良に関係することが報告されていますが、そのメカニズムは不明でした。京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学 柳田素子 教授（兼：高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点（WPI-ASHBi）主任研究者）、好川貴久 同特定病院助教らの研究グループは、1) 腎臓の三次リンパ組織が周囲の近位尿細管上皮細胞³を直接障害すること、2) 障害された近位尿細管や内部の線維芽細胞といった腎実質細胞⁴と血球の相互作用により、三次リンパ組織が拡大すること、を見出しました。この研究成果は、三次リンパ組織がどのようなメカニズムで拡大し、腎臓を障害するかを明らかにしたもので、慢性腎臓病の新たな治療介入の開発の可能性を拓くものです。

本成果は2023年8月7日(米国東部時間)に国際学術誌「*Journal of the American Society of Nephrology*」にオンライン掲載されました。



1. 背景

慢性腎臓病は何らかの原因で腎機能が低下する病気であり、世界人口の約 10%が罹患している重要な健康問題です。特に高齢者は慢性腎臓病に罹患している人が多く、しかも悪化しやすいですが、その原因は不明でした。

これまで、本研究グループでは、高齢者の腎臓で三次リンパ組織というリンパ節に似た血球の集まりからなる病変が形成されると、腎障害が改善せず、慢性腎臓病に陥ることを見出し、三次リンパ組織が腎臓にとって有害であることを報告してきました。三次リンパ組織は、様々な慢性腎臓病患者さんの腎臓に形成されていることもわかり、近年、注目を集めています。

しかし、**なぜ三次リンパ組織が腎臓を障害するのか**というメカニズムは不明でした。そのため、三次リンパ組織を構成する血球と腎実質細胞（上皮細胞、線維芽細胞）の相互作用を調べることで、慢性腎臓病の新たな治療開発に結び付けられる可能性があると考えました。

2. 研究手法・成果

本研究グループは、三次リンパ組織が形成された高齢マウスの腎臓を用いてシングルセル遺伝子発現解析⁵を行いました。シングルセル遺伝子発現解析は、1細胞レベルの遺伝子発現解析を可能とし、さまざまな細胞集団の性質や細胞間相互作用の解析に非常に有用なツールとして、近年急速に発展してきました。私たちは、その解析結果について組織染色や細胞実験を用いて検証を行いました。

その結果、三次リンパ組織内部の血球、特にリンパ球が腫瘍壊死因子 α (TNF α)、インターフェロン γ (IFN γ)という炎症性サイトカイン⁶を過剰に産生し、それが周囲の近位尿細管上皮細胞に直接作用して障害を引き起こし、修復できなくなることを見出しました。加えて、この障害近位尿細管や三次リンパ組織内部の線維芽細胞がサイトカインの影響で、炎症性の性質を帯びるため、さらに血球を呼び集めることで、三次リンパ組織を拡大し、炎症を悪化させる、という炎症増幅機構を形成することを見出しました。

加えて、ヒトの移植腎組織に存在する三次リンパ組織でも、周囲を炎症性障害近位尿細管が取り囲み、内部には炎症性線維芽細胞が存在することが確認され、マウスと類似した細胞群と細胞間相互作用が存在することが示唆されました。

【成果のまとめ】

腎臓の三次リンパ組織が周囲の近位尿細管上皮細胞を直接障害すること、腎実質細胞（近位尿細管上皮細胞、線維芽細胞）に炎症性質を帯びさせることで、血球との相互作用を介して、さらに三次リンパ組織が拡大し、炎症を増幅させることを見出しました。腎三次リンパ組織による腎障害メカニズムが明らかになることで、その原因となる細胞間相互作用を標的とした慢性腎臓病の新たな治療開発につながる可能性があります。

3. 波及効果、今後の予定

本研究で見出した三次リンパ組織の腎障害メカニズムに関わる経路を標的とした、新たな治療法の開発を目指します。また、今回取得した遺伝子発現データは膨大であり、今後、追加解析する余地も残されています。さらに、高齢マウスの障害腎を時系列的に解析し、本研究のデータと統合することで、三次リンパ組織の構成細胞種のさらなる細分類や形成メカニズムについての新たな知見が得られることが期待できます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は以下の資金の援助を受けて行われました（以下、研究開発代表者：柳田素子）。

- ・国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）・革新的先端研究開発支援事業（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」研究開発領域における研究開発課題「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」、腎疾患実用化研究事業「ヒト腎臓病における3次リンパ組織の役割の解明と治療介入対象としての蓋然性の検討」、健康・医療分野におけるムーンショット型研究開発等事業「炎症誘発細胞除去による100歳を目指した健康寿命延伸医療の実現」、橋渡し研究戦略的推進プログラム「アカデミア発先端医療技術の早期実用化に向けた実践と連携」、老化メカニズムの解明・制御プロジェクト 個体・臓器老化研究拠点
- ・文部科学省科学研究費助成事業新学術領域研究・学術研究支援基盤形成「腎構成細胞「亜集団」の細胞老化が腎臓の老化と障害応答性に与える影響の解明」

<用語解説>

1. 慢性腎臓病：何らかの原因で腎臓の機能が低下する病気のことです。心血管合併症、骨代謝異常など様々な全身合併症を伴うことがあり、進行すると、生存のために腎移植や透析が必要になる重大な病気です。
2. 三次リンパ組織：生まれながらに形成されているリンパ器官（脾臓、リンパ節など）以外の臓器に形成される、リンパ節に類似した病変です。異所性リンパ組織とも呼ばれます。
3. 近位尿細管上皮細胞：腎臓を構成する単位であるネフロンにおいて、水、電解質、アミノ酸、糖などの大部分の再吸収に関わる重要な尿細管上皮細胞です。腎機能の維持に最も重要な細胞の一つです。
4. 腎実質細胞：腎臓における血球以外の細胞で、尿細管上皮細胞、線維芽細胞などが含まれます。
5. シングルセル遺伝子発現解析：ばらばらに単離した細胞や核を特殊な機械を用いて1細胞（核）毎に分離し、1細胞（核）毎の遺伝子発現を解析できる技術です。
6. サイトカイン：細胞が産生・分泌するたんぱく質で、細胞間の情報伝達において重要な役割を担います。

<研究者のコメント（特定病院助教：好川貴久）>

本研究で注目している三次リンパ組織は高齢者の慢性腎臓病のみならず、様々な腎臓病で認められる病変であり、その腎障害メカニズムの解明は腎疾患横断的な治療開発に貢献する可能性があります。本研究で得られた解析結果や今後の追加解析をもとに、慢性腎臓病の新たな治療薬開発の道を拓き、慢性腎臓病の進行により透析や腎移植を必要とされる患者さんを減らせるよう、今後も研究に精進したいと思います。

< 論文書誌情報 >

タイトル Tertiary lymphoid tissues are microenvironments with intensive interactions between immune cells and proinflammatory parenchymal cells in aged kidneys

(加齢腎の炎症性微小環境、三次リンパ組織における免疫細胞と炎症性腎実質細胞の相互作用)

著者 Takahisa Yoshikawa, Akiko Oguchi, Naoya Toriu, Yuki Sato, Takashi Kobayashi, Osamu Ogawa, Satoko Sakurai, Takuya Yamamoto, Yasuhiro Murakawa, Motoko Yanagita

掲載誌 *Journal of the American Society of Nephrology*

DOI [10.1681/ASN.000000000000202](https://doi.org/10.1681/ASN.000000000000202)