

要 旨

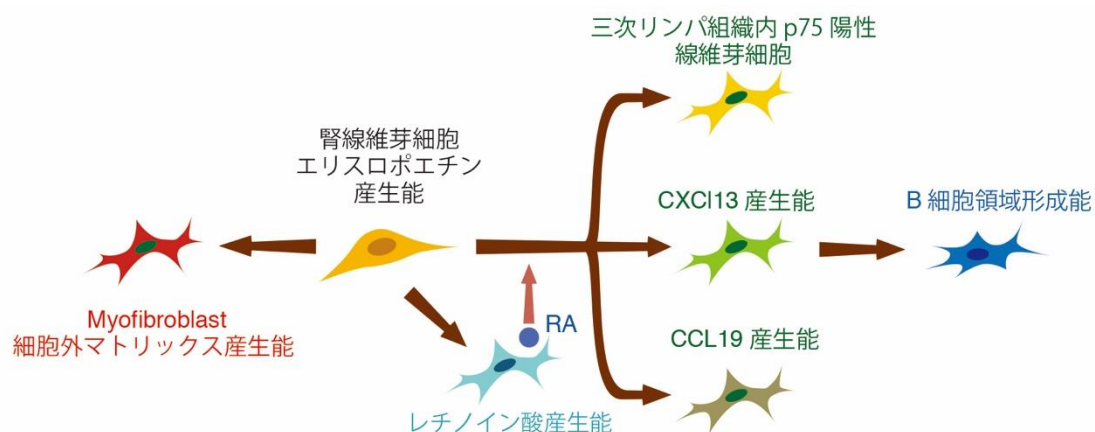
腎臓は糖尿病、高血圧や腎炎など様々な病因によって障害されるが、共通する所見として腎臓の線維化と腎性貧血が挙げられる。赤血球産生促進ホルモン、エリスロポエチンは腎線維芽細胞から分泌されることが知られているが、腎性貧血のメカニズムは明らかではなかった。

我々は、腎臓病の過程で腎線維芽細胞が細胞外マトリックスを産生する myofibroblast へと形質転換し、エリスロポエチン産生能が低下することが腎線維化と腎性貧血の原因であることを見いだした(J Clin Invest 2011)。この形質転換の誘因には諸説あったが、我々は多くの腎障害の主座である近位尿細管の障害が線維芽細胞の形質転換を誘導することを明らかにした(J Am Soc Nephrol 2016)。一方で、線維芽細胞が近位尿細管に与える影響については不明であったが、我々は、線維芽細胞が myofibroblast へと形質転換する過程でレチノイン酸合成能を獲得し、近位尿細管修復を促進する可能性を見出した(Kidney Int 2019)。これらの結果から、線維芽細胞と近位尿細管の間には密接なクロストークが想定される。

高齢者の腎障害は若齢者と比較して治りにくいことが知られている。興味深いことに、高齢個体の腎障害後には、線維芽細胞がレチノイン酸合成能やケモカイン産生能、B 細胞領域形成能を段階的に獲得(図)することでリンパ球を呼び寄せ、腎臓内に「三次リンパ組織」を形成する(JCI Insight 2016)。薬剤を用いて三次リンパ組織形成を抑制すると腎障害や炎症、線維化が軽減することから、三次リンパ組織は病態形成に重要な役割を果たすことが示唆された。さらに三次リンパ組織は高齢ヒト腎の約3割に観察されることが明らかとなった(JCI Insight 2016)。以上の結果から、我々は三次リンパ組織形成による腎修復不全が高齢者における腎障害が治りにくい一因ではないかと考えている。

さらに我々は三次リンパ組織のステージ分類を開発し、背景腎の障害と炎症に応じて三次リンパ組織のステージが進行すること(in revision)、移植腎における三次リンパ組織が予後指標となることを見出した(投稿準備中)。

以上のように、腎線維芽細胞は病態や局所環境に応じて多彩な形質を獲得し、障害と修復を制御することで病態形成に寄与する。本会では腎線維芽細胞のふるまいに焦点をあて、その創薬標的としての可能性についても議論したい。



参考文献:

Immunology of the ageing kidney.

Sato Y and Yanagita M.

Nat Rev Nephrol in press.

Myofibroblasts acquire retinoic acid-producing ability during fibroblast-to-myofibroblast transition following kidney injury.

Nakamura J, Sato Y, Kitai Y, Wajima S, Yamamoto S, Oguchi A, Yamada R, Kaneko K, Kondo M, Uchino E, Tsuchida J, Hirano K, Sharma K, Kohno K, Yanagita M.

Kidney Int. 2019 Mar;95(3):526-539. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.017. Epub 2019 Jan 17.

Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease.

Iguchi T, Takaori K, Mii A, Sato Y, Suzuki Y, Yoshifuji H, Seno H, Ogawa O, Omori K, Bessho K, Kondo S, Yoshizaki T, Nakashima H, Saito T, Mimori T, Haga H, Kawano M, Yanagita M.

Mod Pathol. 2018 Jun;31(6):890-899. doi: 10.1038/s41379-018-0036-4. Epub 2018 Feb 12.

Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney.

Sato Y, Mii A, Hamazaki Y, Fujita H, Nakata H, Masuda K, Nishiyama S, Shibuya S, Haga H, Ogawa O, Shimizu A, Narumiya S, Kaisho T, Arita M, Yanagisawa M, Miyasaka M, Sharma K, Minato N, Kawamoto H, Yanagita M.

JCI Insight. 2016 Jul 21;1(11):e87680. doi: 10.1172/jci.insight.87680.

Severity and Frequency of Proximal Tubule Injury Determines Renal Prognosis.

Takaori K, Nakamura J, Yamamoto S, Nakata H, Sato Y, Takase M, Nameta M, Yamamoto T, Economides AN, Kohno K, Haga H, Sharma K, Yanagita M.

J Am Soc Nephrol. 2016 Aug;27(8):2393-406. doi: 10.1681/ASN.2015060647. Epub 2015 Dec 23.

Origin of myofibroblasts and cellular events triggering fibrosis.

Mack M, Yanagita M.

Kidney Int. 2015 Feb;87(2):297-307. doi: 10.1038/ki.2014.287. Epub 2014 Aug 27. Review.

Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice.

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, Kita T, Kimura T, Okano H, Yamamoto M, Yanagita M.

J Clin Invest. 2011 Oct;121(10):3981-90. doi: 10.1172/JCI57301. Epub 2011 Sep 12.