

『学会開催報告』

炎症を基盤とした腎線維化機構
—腎臓と全身臓器のネットワークの視点から—
Inflammatory processes in the progression
of kidney fibrosis

金沢大学医薬保健研究域医学系 血液情報統御学
附属病院 腎臓内科 検査部

和田 隆 志

2011年3月23日に第5回基礎・臨床交流セミナーを担当させて頂き、これまでの我々の取組みと今後の展開について報告した。このセミナーの趣旨である学内の共同研究の契機に少しでもつながれば幸いである。

目下のところ、末期腎不全による透析患者は国内外で増加の一途を辿っている。腎臓は恒常性、生体適応を調節する重要な臓器である。生体では未病から疾病の発症・進展に至るまで、腎臓と関連する様々な生体適応調節機構の関与が推測される。実際、腎臓病の進展に伴い、脳心血管病変が生じ、生命予後に影響を与える。そのため、生体をひとつのシステムとしてとらえ、臨床検査ならびに腎臓の視点から、未病における生体適応調節機構とその破綻から生じる全身疾患において、病態解明とその制御は重要な課題である。

このうち、慢性炎症を基盤とした腎間質線維化は、腎不全に至る進行性腎臓病の共通進展機序である¹⁾。腎間質線維化は、腎固有細胞、骨髄由来細胞といった細胞成分とケモカイン/サイトカイン、増殖因子といった生理活性物質などが複雑なネットワークを形成しながら進展するが、臨床上でいまだ有効な治療法は確立していない²⁻³⁾。この過程において、骨髄、血液内にあるCD45/I型コラーゲン二重陽性細胞は、ケモカインであるCCL21/CCR7システムを介してマウス腎間質線維化に関与することが判明した⁴⁻⁵⁾。ヒト腎臓病においても、腎へのCD45/I型コラーゲン二重陽性細胞の浸潤がみられ、間質線維化、マクロファージ浸潤に代表される慢性炎症と相関し、腎機能低下と関連することが推測された⁶⁾。その制御を目指して、白血球を除去するアフエリシス療法も試みている。さらに、線維化を反映する臨床検査診断法の構築(特許出願2010-281080)に取り組んでおり、解析を進めている(図)。

腎臓病は心臓病(心腎連関)はじめ全身疾患と密接に関連することから、多臓器をつなぐ臓器間ネットワークの存在が示唆される。この腎線維化とそれに関連する臓器間ネットワークをつなぐ調節機構として、レニン・アンジオテンシン系、CD45/I型コラーゲン二重陽性細胞、脂肪組織由来幹細胞が関与する可能性がある。実際、腎・心保護を目的に使用されるレニン・アンジオテンシン系阻害薬はCD45/I型コラーゲン二重陽性細胞の活性

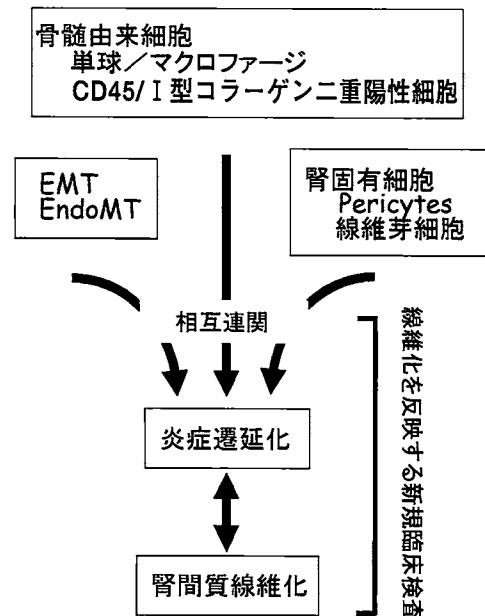
調節ならびに骨髄内細胞数調節を行っており、CD45/I型コラーゲン二重陽性細胞が治療標的細胞である可能性を考えている⁷⁾。

現在の最大の腎臓病は糖尿病性腎症である。我々は臨床的に本邦の糖尿病性腎症レジストリーによるデータベース構築、多施設共同の事前登録前向き研究等を積極的に推進している。基礎研究においても、CD45/I型コラーゲン二重陽性細胞はじめ骨髄由来細胞を介した慢性炎症が、血糖を反映し腎症の進展に重要な役割をはたす事を明らかにしてきている。さらに、尿中MCP-1/CCL2に代表されるケモカインは糖尿病性腎症はじめ腎臓病の病勢、予後を反映するバイオマーカーになる可能性を指摘している⁸⁾。

臨床をみる“目”を養い、臨床から学び、還元することは大きな目標である。今後、臨床、基礎研究から得られるリサーチクエストを大切に、 “臨床から基礎研究、基礎研究から臨床”の双方向の視点を意識して、さらなる病態解明、新規治療法への展開、臨床検査診断法の開発と臨床応用を積極的に推進していきたいと考えている。

参 考 文 献

- 1) Wada T, et al. Clin Exp Nephrol 15: 8-13, 2011
- 2) Furuichi K, et al. J Immunol 181: 8670-8676, 2008
- 3) Menke J, et al. J Clin Invest 119: 2330-2342, 2009
- 4) Sakai N, et al. PNAS 103: 14098-14103, 2006
- 5) Wada T, et al. Kidney Int 72: 269-273, 2007
- 6) Sakai N, et al. Human Pathol 41: 672-678, 2010
- 7) Sakai N, et al. J Hypertens 26: 780-790, 2008
- 8) Wada T, et al. Front Biosci 13: 3966-3974, 2008



図