

【研究紹介】

炎症・免疫学的機序からみた腎臓病の進展とその制御

Impact of inflammatory and immunological responses on the progression of kidney diseases

金沢大学大学院医学系研究科
血液情報統御学

和田 隆 志

腎臓病による透析症例は世界中で増加の一途を辿っている。さらに、腎臓病は心血管事故の独立した危険因子であり生命予後に大きな影響を与える。したがって、腎臓病の進展機序の解明とその治療戦略の構築は医学的、社会的そして医療経済上の重要な課題である。

腎臓病が末期腎不全に至る進展過程において、腎臓病の病因を問わず病理学的に単球・マクロファージに代表される炎症・免疫担当細胞の浸潤と腎線維化がみられることが特徴である。そこで本稿では、腎線維化に至る炎症・免疫学的機序、ことに炎症・免疫担当細胞の遊走・活性化因子であるケモカインに着目したこれまでの取組みならびに今後の展望について紹介する。

1.腎臓病の進展過程におけるケモカインの重要性

これまでケモカインがヒト腎臓病の急性期から腎線維化を伴った末期腎不全に至る一連の病態に深く関与することを明らかにしてきた¹⁾。腎臓病の発症・進展過程において、ケモカイン発現の経時的変化が観察される。すなわち好中球浸潤を主体とする急性糸球体腎炎等にはCXCケモカインのプロトタイプであるinterleukin-8 (IL-8)/CXCL8の腎内発現と尿中濃度の上昇がみられる²⁾。一方、慢性炎症との関連が深いCCケモカインは、単核球浸潤を主体とするヒト進行性腎臓病の発症・進展機序に関与する。たとえば、半月体形成性腎炎において、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)/CCL2は、糸球体硬化へと進展し、臨床的にも高度の蛋白尿や腎機能低下を示す症例において腎での発現が亢進する。実際、半月体形成性腎炎モデルにおいて、抗MCP-1/CCL2中和抗体投与により、腎線維化抑制、腎機能保持効果を確認しえた³⁾。

このうち、MCP-1/CCL2とその受容体CCR2は、これまで非炎症・免疫学的機序で進展すると考えられ、かつ末期腎不全の病因で最も頻度が高い糖尿病腎症や、末期腎不全に至るネフローゼ症候群の代表疾患、膜性腎症においてもMCP-1/CCL2が進展に関与することを報告した⁴⁾。以上より、MCP-1(CCL2)/CCR2は腎臓病の共通進展因子である可能性を考えている(図1)。

この急性期から腎線維化に至る過程において、ケモカインカスケードともいべき経時的なケモカインの発現亢進は実験腎炎モデルならびに培養細胞を用いた検討結果からも確認される。例えば腎虚血再環流障害を例にとると、急性期にはCXCケモカインであるkeratinocyte-derived chemokine (KC)が尿細管上皮細胞を中心に発現する。引き続きmacrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 alpha)/CCL3ならびにMCP-1/CCL2の発現がピークとなり、間質の単球/マクロファージ浸潤に関与する⁵⁾。不可逆的に腎線維化に進展する腎において、CX3Cケモカインであるfractalkine/CX3CL1ならびにその受容体であるCX3CR1陽性細胞浸潤が急性期からみられ、次第に増加することも判明し興味もたれる⁶⁾。

一方、腎線維化に対して腎保護作用を示すケモカインも存在する。本来T細胞を介して細胞性免疫に関与するinterferon inducible protein(IP)-10/CXCL10は、その受容体CXCR3を介して尿細管間質障害を制御し腎線維化を抑制することを見いだした。これらの知見は、腎固有細胞および腎内浸潤細胞から産生されるケモカインが、オートクリンもしくはパラクリン機構を介して炎症・免疫学的機序に深く関与し、腎線維化の進展・抑制の両者を巧みに制御していることを示唆する。

2.蛋白尿とケモカイン

蛋白尿の存在は腎臓病の病因を問わず末期腎不全への危険因子となる。これまで、抗MCP-1/CCL2中和抗体投与による半月体形成性腎炎モデル³⁾において、蛋白尿はほぼ正常にまで抑制されることを確認した。この機序として、蛋白尿の成因に深く関与する糸球体上皮細胞に着目した。すなわち、MCP-1/CCL2刺激により、糸球体上皮細胞上に発現したCCR2を介してmacrophage metalloelastase発現が亢進し、糸球体上皮細胞ならびに糸球体基底膜が障害される機転を明らかにしえた⁷⁾。さらに、蛋白尿に含まれるアルブミン、トランスフェリン等は尿細管上皮細胞からのMCP-1/CCL2発現を亢進させる。これらの結果は、糸球体上皮細胞障害で生じる蛋白尿から端を発し、蛋白尿自体を介した腎線維化に至る障害機構において、MCP-1/CCL2が重要な役割を演じている事を示唆する。腎線維化は腎臓病の予後規定因子であることを考慮すると、MCP-1(CCL2)/CCR2は治療標的分子として重要と考える。実際、CCR2阻害薬に代表されるMCP-1(CCL2)/CCR2阻害により、腎線維化が改善することを報告してきた^{7,8)}。今後、創薬とその臨床応用にむけたさらなる取組みを展開したい。

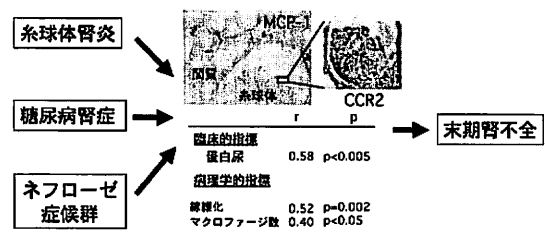


図1. MCP-1/CCL2とその受容体CCR2は腎臓病の病因を問わない共通進展因子である。

末期腎不全に至る代表的な腎臓病である、糸球体腎炎、糖尿病腎症およびネフローゼ症候群(膜性腎症)例において、MCP-1/CCL2は間質を中心に発現がみられる。腎局所で発現したMCP-1/CCL2は炎症・免疫担当細胞浸潤を介して腎臓病の進展に関与する。糸球体上皮細胞に発現するCCR2は蛋白尿出現と関連する。尿中MCP-1/CCL2値は蛋白尿、腎線維化ならびに浸潤マクロファージ数と相関し、腎臓病の病態・活動性を反映するバイオマーカーとなる。

3.炎症・免疫学的機序と腎線維化とをつなぐ新しい視点

1) 末梢血CD14陽性単球系細胞

腎線維化機構のさらなる解明を目指して、MCP-1/CCL2を介したヒト末梢血CD14陽性単球系細胞からのコラーゲン産生について検討を行った。その結果、ヒト末梢血中CD14陽性単球系細胞において、MCP-1/CCL2刺激によりI型コラーゲン産生が生じることを確認した⁹⁾、加えて、MCP-1/CCL2アンチセンスオリゴヌクレオチドとの共培養にてI型コラーゲン発現が減弱することが判明した。これはMCP-1刺激によるMCP-1(CCL2)/CCR2を介したI型コラーゲン発現の増幅回路が存在することを示唆する。これらの結果は腎臓病の進展過程でみられる線維化の少なくとも一部は、MCP-1(CCL2)/CCR2を介したCD14陽性単球系細胞由来である可能性を示す。

2) fibrocyte

最近になり、末梢血中に存在する骨髓由来細胞、fibrocyteが線維化の新規機序として注目されている。fibrocyteはCD45等の白血球抗原とともにI型コラーゲンといった細胞外基質産生能を有する。CD14, CD2, CD19, CD83といったこれまで既知の炎症・免疫担当細胞マーカーは陰性である。腎線維化過程において、fibrocyteが腎皮髄境界部に存在するhigh endothelial venules(HEVs)様細胞を介して腎に浸潤し、I型コラーゲンを産生していることを明らかにした¹⁰⁾。さらに、このfibrocyteはCCケモカインであるsecondary lymphoid tissue chemokine (SLC)/CCL21およびその受容体CCR7を介して浸潤・活性化されること、このケモカインシステムを阻害することにより線維化を約50%抑制しうることを確認した。この際、fibrocyteはMCP-1/CCL2を産生し、単球・マクロファージとも相互連関を示しながら腎線維化に寄与することも明らかとなった¹⁰⁾(図2)。Fibrocyteはmyofibroblastの前駆細胞である可能性も示されており、腎線維化にはたす役割のさらなる解明が待たれる。

最近になり、このfibrocyteがレニン・アンジオテンシン系阻害薬の治療標的細胞であることを明らかにした¹⁰⁾(図2)。すなわち、fibrocyte上にアンジオテンシンII受容体であるAT1/AT2が存在し、アンジオテンシン刺激で生じるI型コラーゲン産生をアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が阻害する。さらに、腎線維化過程において、骨髓中のfibrocyte数が増加し、ARBはこれを抑制することが判明した。現在、レニン・アンジオテン

シン系阻害薬の臨床的有用性(腎線維化抑制効果、心腎保護効果)の一部にfibrocyte抑制機序を介していると推測し、さらに検討を進めている。

4.腎臓病と臨床検査医学

1) バイオマーカー開発

これまでの検討により、IL-8/CXCL8は腎臓病の急性発症・増悪、MCP-1/CCL2は慢性化(腎線維化、蛋白尿)およびMIP-1alpha/CCL3は腎機能低下(半月体形成)の病態に関与すると考えられる¹¹⁾。このケモカイン発現をモニタリングすることにより、臨床的に腎臓病の活動性や病態を反映する臨床的バイオマーカーの開発につながる可能性がある。実際、尿中ケモカイン値の組み合わせ(バイオマーカーのパネル化)により、腎臓病の臨床病態を推測できる臨床検査法、特に迅速診断キットの開発を視野に入れている。これは腎臓病にとどまらず、種々の検査や治療の安全性・有効性評価、多臓器不全等の臨床活動性評価等に広く臨床応用が可能であると考えている。

2) 心腎連関に代表される臓器間ネットワークのモニタリングシステム開発

腎臓病は心腎連関に代表されるように、心血管事故の重要な危険因子であり、両者をつなぐ臓器間ネットワークの存在が示唆される。実際、腎線維化により、心線維化をきたすモデルを作成しえた。この両者をつなぐ機序に、fibrocyteが関与する可能性を見いだした。Fibrocyteは腎臓病が関連する心線維化に骨髓からの動員を介して寄与するものと推測される(図2)。また、糖尿病性臓器合併症、自己免疫性臓器合併症にもfibrocyteの関与を明らかにしている。現在、fibrocyteが末梢血中に存在することより、臓器線維化を反映する臨床検査診断法への応用を検討している。さらに、これらの臓器間ネットワークを結ぶ新規の機序ならびに臨床検査診断法への応用を念頭におき、網羅的遺伝子解析、蛋白解析を展開している。

5.今後の展望

腎臓病の急性期から腎線維化に至る進展過程において、ケモカインを介した炎症・免疫学的機序が経時的かつ病態特異的に重要な役割をはたすことが判明してきた。今後、さらなる病態解明とともに、ケモカイン・ケモカイン受容体を標的分子とした腎臓病の治療戦略構築にむけてさらに取り組んでいきたい。また、腎臓学を基盤とした新しい臨床検査医学の創出、ことに炎症・免疫学的機序を背景にした新規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。

文 献

- 1) Wada T, et al. In: Progress in Chemokine Research,179-186, 2007
- 2) Wada T, et al. J Exp Med 180, 1135-1140, 1994
- 3) Wada T, et al. FASEB J 10, 1418-1425, 1996
- 4) Furuichi K, et al. Crit Care Med 34, 2447-2455, 2006
- 5) Furuichi K, et al. Am J Pathol 169, 372-387, 2006
- 6) Rao VH, et al. Am J Pathol 169, 32-46, 2006
- 7) Wada T, et al. J Am Soc Nephrol 15, 940-948, 2004
- 8) Kitagawa K, et al. Am J Pathol 165, 237-246, 2004
- 9) Sakai N, et al. J Leukoc Biol 79, 555-563,2006
- 10) Sakai N, et al. Proc Natl Acad Sci USA 103, 14098-14103, 2006
- 11) Wada T, et al. Kidney Int 72:269-273, 2007
- 12) Sakai N, et al. J Hypertens in press

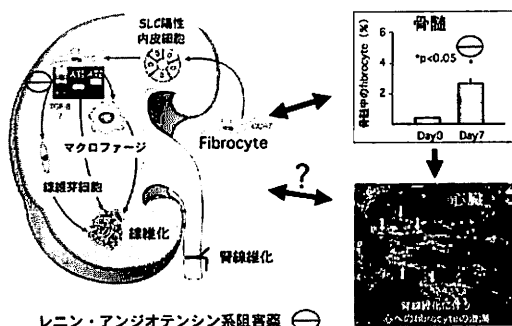


図2. FibrocyteはSLC/CCL21とその受容体CCR7を介して腎線維化ならびに心腎連関に関与する(文献11より改変)。Fibrocyteは腎に浸潤し腎線維化に寄与する。この際、骨髓中のfibrocyte数が増加するとともに、心へのfibrocyte浸潤が観察される。レニン・アンジオテンシン系阻害薬にてfibrocyteのI型コラーゲン産生抑制、骨髓中fibrocyte数低下がみられる。