

「たこ足細胞(ポドサイト)の傷害に起因する腎不全」

【研究概要】

食物等の摂取量は日々大きく変動するにもかかわらず、体液の組成や血圧等の人間の体内の環境は、健康である限り一定に保たれている。この内部環境の恒常性は、主に腎臓によって尿への排泄量を調節する事によってなされている。糖尿病、腎炎や高血圧により腎臓が傷害され、その機能が失われると、透析療法や腎移植をしなければ生存できなくなる。腎臓病は通常自覚症状が乏しいため世間的認知度は高くないが、透析療法を必要とする慢性腎不全患者は我が国で30万人以上存在し、透析療法だけで莫大な医療費を費やしている。さらに、日本人全人口の実に10%以上は、腎臓の機能は正常の半分以下に低下していて、これらの慢性腎臓病患者は、心臓病や脳梗塞罹患のリスクが高い。このように、腎臓病は国民健康上また医療経済上も重大な問題で、有効な予防法および治療法の開発は喫緊の課題である。

慢性腎不全をきたす腎臓病の多くは、はじめに糸球体が傷害される。糸球体とは、血液が濾過されて原尿が産生される場であり、糸球体上皮細胞(たこ足細胞、ポドサイト)、血管内皮細胞、メサンジウム細胞の3種の細胞から構成されている。最近多量の蛋白尿を示すネフローゼ症候群がポドサイト上のタンパク質nephrinの自己抗体が原因である事が示されたが、これが示すようにポドサイトは、尿へタンパク質を漏出させないバリアとして機能し、その欠失は不可逆で慢性腎不全の原因となる。腎臓病の治療が困難な要因の一つとして、ある程度以上の糸球体が廃絶すると、根本原因である腎炎や糖尿病が制御されていても、ポドサイトが傷害され続け、腎機能が進行性に低下してゆく事があげられる。我々のグループは、ポドサイト傷害に起因する進行性の糸球体傷害に焦点をあてて研究をしている。

【研究成果と今後の展望】

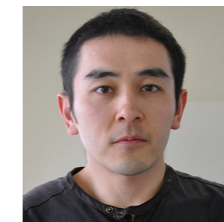
我々の開発したポドサイト傷害モデルマウスは、ポドサイトの全部または一部にhCD25を発現し、hCD25特異的イムノトキシンLMB2の投与により、ポドサイト選択的にCaspase依存的細胞死が誘導され、糸球体硬化症を発症する。一部のポドサイトがhCD25を発現するマウスでは、hCD25を発現しないポドサイトもLMB2により間接的に傷害される。これはポドサイト傷害が新たな傷害を生むということを示し、腎臓病の進行性傷害の原因である可能性があるが、この現象の一部は腎臓オルガノイドでも再現された。つまりポドサイトの間接傷害には血流や他の細胞とは無関係に起こっている事が示された。これらのモデルの解析から転写因子Dach1が正常ポドサイトに高発現し、傷害とともに発現が低下する事を見出していたが、Dach1のポドサイトの機能をDach1欠損マウスにより検証した。その結果、Dach1は発生過程のポドサイトの分化には必須ではないが、成体において正常なポドサイトの維持に必須であることを明らかにし、それには従来の報告とは異なる機序の関与が示唆された。

また、ポドサイト傷害の帰結である糸球体硬化症は、メサンジウム細胞の細胞外基質の増大を特徴とする。GelatinおよびCollagen IVの分解活性を検出するDQ-GelatinやDQ-Collagen IVにより、ポドサイト傷害後早期の硬化前糸球体が特異的に強く描出された。またこれと時間的にも空間的にも相関して、collagen hybridizing peptideにより描出される変性コラーゲンが、傷害糸球体に認められた(図)。興味深い事に、DQ-Gelatin染色は、EGTAにより全く減弱せず、MMP以外の関与が示唆された。これらの事は、ポドサイト傷害により隣接のメサンジウム細胞にコラーゲン分解が促進され、変性コラーゲンが細胞内へ蓄積する事を示し、糸球体硬化病変の形成に未知の過程が存在する事が示唆された。

このように傷害されたポドサイトが周囲の細胞に及ぼす影響とその機序を研究し、治療のための制御点を見出すのが、将来の目標である。



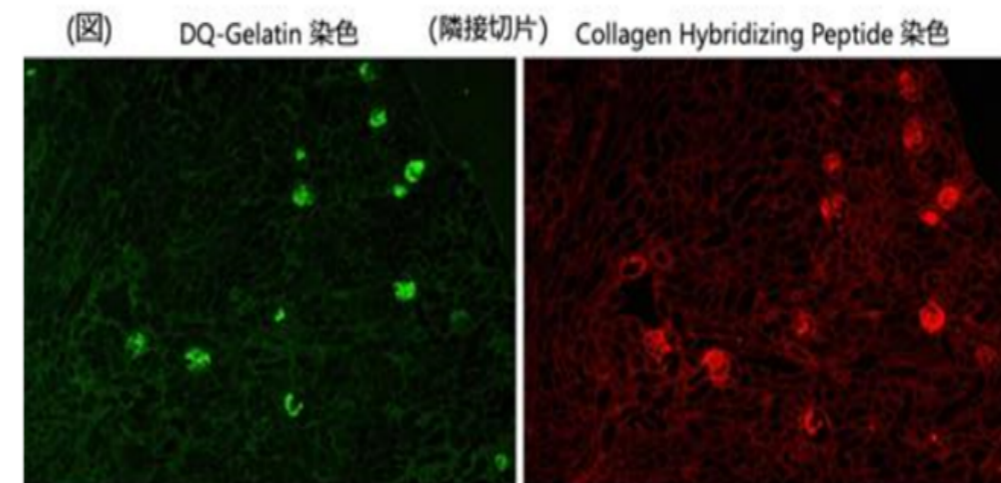
岡部 匡裕
Okabe Masahiro
慈恵医科大学 客員研究員



小泉 賢洋
Koizumi Masahiro
腎・代謝内科学 講師



プロジェクトリーダー：松阪 泰二
Matsuka Taiji
医学部医学科基礎医学系生体構造機能学 教授



DQ-Gelatinは凍結切片組織に浸透し、分解されると蛍光を発する。ポドサイト傷害後の糸球体が特異的に染色され、同部でコラーゲン分解活性が亢進している事を示された。隣接切片を、変性コラーゲンに特異的に結合するcollagen hybridizing peptideで染色すると、時間的・空間的にDQ-Gelatinと相関して傷害糸球体が描出された。