

「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上に低下していて、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。このうちポドサイトは、生後の増殖・再生が限定的なため、その欠失は不可逆である。ある程度以上のポドサイトが失われると、その糸球体は糸球体硬化症という形態を示し、その機能を失う。両方の腎臓で約200万個存在する糸球体の大部分が糸球体硬化症になると、腎機能が廃絶し慢性腎不全となる。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硬化すると、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】

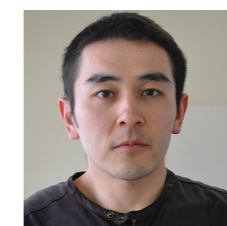
我々の開発したポドサイト傷害モデルマウスは、ポドサイトの全部または一部にhCD25を発現し、hCD25特異的イムノトキシンLMB2の投与により、ポドサイト選択的にCaspase依存的細胞死が誘導され、糸球体硬化症を発症する。一部のポドサイトがhCD25を発現するマウスでは、hCD25を発現しないポドサイトもLMB2により間接的に傷害される。これはポドサイト傷害が新たな傷害を生むということを示し、腎臓病の進行性傷害の原因である可能性があるが、この現象の一部は腎臓オルガノイドでも再現された。つまりポドサイトの間接傷害には血流や他の細胞とは無関係に起こっている事が示された。

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コラーゲン等細胞外基質の増大を特徴とする。我々のポドサイト傷害モデルでは、同時にメサンジウム融解が観察されることから、コラーゲンの蓄積とともに、分解も活性化される事が示唆された。DQ-GelatinおよびDQ-CollagenIVの染色を行うと、ポドサイト傷害後硬化前の早期から糸球体に強く染色され、gelatinおよびcollagen IVの分解が促進する事が示唆された。またcollagen hybridizing peptideにより変性コラーゲンを染色すると、ポドサイト傷害後の糸球体に強い染色が認められた(図1)。界面活性剤で脱細胞化し、細胞外基質だけを残した標本では、この強い糸球体染色は認められず、変性collagenは細胞外ではなく、細胞内にある事が示唆された(図2)。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の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

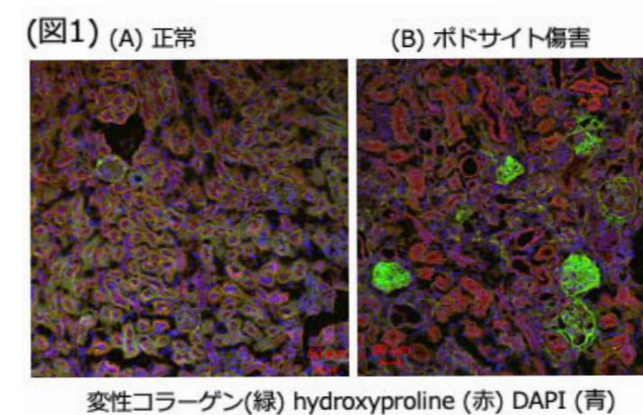


本島 英
Motojima, masaru
臨床薬理学 准教授



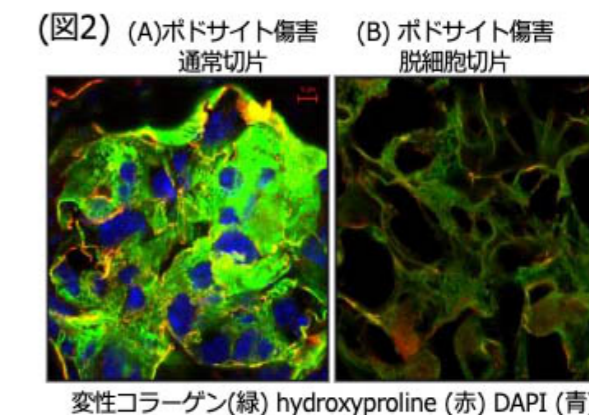
プロジェクトリーダー：松阪泰二
Matusaka Taiji

総合医学研究所 次長
医学部医学科基礎医学系生体構造機能学 教授



(図1) (A) 正常
(B) ポドサイト傷害
変性コラーゲン(緑) hydroxyproline (赤) DAPI (青)

(図1)
collagen hybridizing peptideは、変性コラーゲンに特異的に結合し、3重らせんを形成する。この変性コラーゲン染色(緑)はポドサイト傷害を誘導した腎臓(B)にのみ、糸球体に、その傷害程度に応じた強度で認められた。Hydroxyproline (赤)は全コラーゲンを反映する。



(図2) (A)ポドサイト傷害
通常切片 (B) ポドサイト傷害
脱細胞切片
変性コラーゲン(緑) hydroxyproline (赤) DAPI (青)

(図2)
通常切片(A)で傷害糸球体に変性コラーゲン(緑)は強く染色されたが、脱細胞化した切片(B)では、強い染色は認められなかった。したがって、変性コラーゲンは、細胞外基質ではなく、細胞内に存在する事が示唆された。

Selected Papers,

- 1: Tanaka K, Tanaka M, Watanabe N, Ito M, Pastan I, Koizumi M, Matusaka T. C-type lectin-like receptor (CLEC)-2, the ligand of podoplanin, induces morphological changes in podocytes. *Sci Rep.* 2022 Dec 26;12(1):22356.
- 2: Yamamoto K, Okabe M, Tanaka K, Yokoo T, Pastan I, Araoka T, Osafune K, Udagawa T, Koizumi M, Matusaka T. Podocytes are lost from glomeruli before completing apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2022 Nov 1;323(5):F515-F526.
- 3: Zhong J, Yang HC, Shelton EL, Matusaka T, Clark AJ, Yermalitsky V, Mashhadi Z, May-Zhang LS, Linton MF, Fogo AB, Kirabo A, Davies SS, Kon V. Dicarbonyl-modified lipoproteins contribute to proteinuric kidney injury. *JCI Insight.* 2022 Nov 8;7(21):e161878. *Papers*
- 4: Lin H, Geurts F, Hassler L, Battle D, Mirabito Colafella KM, Denton KM, Zhuo JL, Li XC, Ramkumar N, Koizumi M, Matusaka T, Nishiyama A, Hoogduijn MJ, Hoorn EJ, Danser AHJ. Kidney Angiotensin in Cardiovascular Disease: Formation and Drug Targeting. *Pharmacol Rev.* 2022 Jul;74(3):462-505.