

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：14301
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2019
課題番号：17K16081
研究課題名(和文) 高齢者腎臓病の予後不良因子、三次リンパ組織を検出する新規バイオマーカーの開発

研究課題名(英文) Establishment of novel biomarker for detection of tertiary lymphoid tissue

研究代表者
佐藤 有紀 (Sato, Yuki)

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：60762086
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：現在血液透析患者数は年々増加し、医療的にも社会的にも大きな問題になっています。高齢者の腎臓病は若年者と比べて治りにくいことが分かっていますが、我々は高齢マウスの腎臓病では異常な箇所に生ずるリンパ組織である「三次リンパ組織」が腎臓内に誘導されることで炎症が遷延し、腎臓の修復不全が起きることを以前に見出しました。三次リンパ組織は高齢者の腎臓病以外にも様々な腎臓病でも誘導されることが知られていましたが、その診断的価値については一定の結論は得られていませんでした。この背景には、三次リンパ組織の理解が不十分であるがゆえにその評価系が確立されていなかったことが最大の原因と考えられていました。

研究成果の学術的意義や社会的意義
三次リンパ組織の成熟度に応じた多様性が存在することを明らかにし、その三次リンパ組織の成熟度に応じて三次リンパ組織の新規組織分類を確立した。本分類を用いて、ヒトおよびマウスの三次リンパ組織は腎臓の組織障害度を反映する新規腎障害組織マーカーとなること、治療介入により可逆性を示すことを明らかにしました。今回三次リンパ組織を軸とした新たな腎臓病の評価系を確立したことによって、様々な腎臓病の病態解明につながり、重症度評価・治療法の選定などを含めた腎臓病の日常診療が前進することが期待されます。

研究成果の概要(英文)：Unlike reversible acute kidney injury (AKI) in the young, AKI in the elderly often leads to end-stage renal diseases, yet the mechanism of incomplete repair was unclear. In the previous study, we found that aged mice, but not young mice, developed multiple tertiary lymphoid tissues (TLTs) in the kidney after AKI, which generate, sustain and even enforce aberrant inflammation, resulting in maladaptive repair. TLTs were also detected in human aged kidneys and kidneys with other diseases, yet the clinical relevance remains unclear because of the lack of methodology for their evaluation. Here, we established the phenotypic evaluation method of TLT based on the presumed developmental stages and showed the potential of TLT stage as a histological marker reflecting local injury and inflammation in murine and human kidney. TLT staging strategy may be effective in assessing disease activity and efficacy of therapy, and thus potentially improve our assessment of CKD patients.

研究分野：腎臓病学

キーワード：三次リンパ組織 慢性腎臓病 急性腎障害 慢性炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在血液透析患者数は年々増加し、医療的にも社会的にも大きな問題になっています。高齢者の腎臓病は若年者と比べて治りにくいことが分かっていますが、我々はこの原因解明に取り組み、高齢マウスの腎臓病では異常な箇所に生ずるリンパ組織である「三次リンパ組織」が腎臓内に誘導されることで炎症が遷延し、腎臓の修復不全が起きることを以前に見出しました (*Sato et al. JCI insight 2016*)。三次リンパ組織は高齢者の腎臓病以外にも様々な腎臓病でも誘導されることが知られていましたが、その診断的価値については一定の結論は得られていませんでした。この背景には、これまでの三次リンパ組織の既報の多くが観察範囲の限られた腎臓の針生検を用いた解析に基づいたものであり十分な解析がなされていなかったこと、解析で得られた知見を検証するための三次リンパ組織の動物モデルが無かったことなどが考えられ、結果として三次リンパ組織の理解が不十分であるがゆえにその評価系が確立されていなかったことが最大の原因と考えられていました。

2. 研究の目的

マウスおよびヒトにおける三次リンパ組織の多様性を明らかにし、障害度との関連を明らかにし、その知見に基づいたバイオマーカーの開発の端緒となる知見を得る。

3. 研究の方法

今回本研究グループは、ヒト腎臓三次リンパ組織の統合的な理解を得る目的で、独自に開発したマウスの三次リンパ組織誘導モデルの解析、および外科的に切除された高齢者 (60 歳以上) 腎細胞癌 69 症例 (京大病院) の背景腎臓と、内科的治療では症状が改善せず腎臓の外科的切除を余儀なくされた腎盂腎炎 16 症例 (ドイツ・アーヘン工科大学との国際共同研究) の組織解析を行い、ヒトにおける腎三次リンパ組織の組織評価系の構築に取り組みました。

4. 研究成果

高齢マウスに腎障害を引き起こすと、三次リンパ組織は障害後慢性期から腎臓内に誘導され始め、その後次第に拡大すると共に質的な成熟を果たします。三次リンパ組織は最初 T 細胞と B 細胞が明瞭な区別なく混在した集合体として発生します (stage 1 三次リンパ組織) が、その後内部に濾胞状樹状細胞が誘導され、その細胞領域と一致して B 細胞領域が形成されます (stage 2 三次リンパ組織)。さらに時間が経過すると一部の B 細胞領域内に胚中心反応が観察されるようになります (stage 3 三次リンパ組織)。興味深いことに軽度腎障害では未熟な段階で三次リンパ組織の成熟停止が起きるのに対して、重篤な腎障害では成熟度の高い三次リンパ組織まで誘導されることが確認されました。

さらに免疫抑制剤による介入により三次リンパ組織が顕著に縮小するとともに、そのステージが低下する (可逆性がある) ことも明らかにしました。

実際にヒト腎盂腎炎の組織解析を行ったところ、腎臓に様々な成熟段階の三次リンパ組織が同時多発しており、組織障害が重篤な部分ではより成熟度の高い三次リンパ組織が認められる一方で、障害が軽度な部位では三次リンパ組織の誘導は目立たず、形成された三次リンパ組織に

も未熟なものの割合が高いことが確認されました。さらに高齢者の解析においても、慢性腎臓病合併症例は非合併症例と比較して三次リンパ組織の数は有意に多く、より成熟度の高い三次リンパ組織の割合が多いことが確認されました。興味深いことに、三次リンパ組織は基礎疾患の種類を問わず、同じ解剖学的部位に同じ成熟段階を経て誘導されることも明らかにしました。

以上より、三次リンパ組織の成熟度は腎臓の組織障害度を反映する新規腎障害組織マーカーとなり、治療介入の効果判定にも有用である可能性が示されました。（*Sato et al. Kidney Int 2020, in press*）

これらの三次リンパ組織の成熟度別の分子プロファイルを参考に腎臓の障害マーカー候補となる分子を同定した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名 Nakamura Jin, Sato Yuki, Kitai Yuichiro, Wajima Shuichi, Yamamoto Shinya, Oguchi Akiko, Yamada Ryo, Kaneko Keiichi, Kondo Makiko, Uchino Eiichiro, Tsuchida Junichi, Hirano Keita, Sharma Kumar, Kohno Kenji, Yanagita Motoko | 4. 巻 95 |
| 2. 論文標題 Myofibroblasts acquire retinoic acid-producing ability during fibroblast-to-myofibroblast transition following kidney injury | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Kidney International | 6. 最初と最後の頁 526 ~ 539 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.10.017 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Sato Yuki, Yanagita Motoko | 4. 巻 315 |
| 2. 論文標題 Immune cells and inflammation in AKI to CKD progression | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology | 6. 最初と最後の頁 F1501 ~ F1512 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00195.2018 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Iguchi Taku, Takaori Koji, Mii Akiko, Sato Yuki, Suzuki Yasunori, Yoshifuji Hajime, Seno Hiroshi, Ogawa Osamu, Omori Koichi, Bessho Kazuhisa, Kondo Satoru, Yoshizaki Tomokazu, Nakashima Hitoshi, Saito Takao, Mimori Tsuneyo, Haga Hironori, Kawano Mitsuhiro, Yanagita Motoko | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Modern Pathology | 6. 最初と最後の頁 890 ~ 899 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-018-0036-4 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Yuki Sato, Motoko Yanagita | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 Resident fibroblasts in the kidney: a major driver of fibrosis and inflammation. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Inflammation and regeneration | 6. 最初と最後の頁 17-1 17-7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-017-0048-3 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuki Sato, Peter Boor, Jurgen Floege, Motoko Yanagita. |
| 2. 発表標題 Developmental stage of tertiary lymphoid tissue reflect kidney injury and inflammation in murine and human kidneys. |
| 3. 学会等名 第61回日本腎臓学会総会 |
| 4. 発表年 2018年～2019年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 佐藤有紀、三井亜希子、中田紘介、西山信吾、柳田素子 |
| 2. 発表標題 三次リンパ組織を軸とした腎臓病の新規治療戦略の開発 |
| 3. 学会等名 第55回日本臨床分子医学会総会 |
| 4. 発表年 2018年～2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 佐藤有紀、柳田素子 |
| 2. 発表標題 ヒト腎組織における三次リンパ組織の多様性と臨床的意義の解明 |
| 3. 学会等名 第115回日本内科学会総会 |
| 4. 発表年 2018年～2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuki Sato, Peter Boor, Jurgen Floege, Motoko Yanagita. |
| 2. 発表標題 Heterogeneity and clinical relevance of tertiary lymphoid tissue in murine and human kidneys. |
| 3. 学会等名 ERA-EDTA 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年～2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuki Sato, Peter Boor, Jurgen Floege, Motoko Yanagita. |
| 2. 発表標題 Heterogeneity and clinical relevance of tertiary lymphoid tissue in murine and human kidneys. |
| 3. 学会等名 World Congress of Pharmacology 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年～2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuki Sato, Peter Boor, Jurgen Floege, Motoko Yanagita. |
| 2. 発表標題 Tertiary lymphoid tissue is a novel histological marker reflecting local injury and inflammation in murine and human kidneys. |
| 3. 学会等名 American Society of Nephrology ASN Kidney Week 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年～2019年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 佐藤有紀、柳田素子 |
| 2. 発表標題 老化と炎症：なぜ高齢者AKIは治りにくいのか？ |
| 3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年～2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 佐藤有紀 |
| 2. 発表標題 加齢に伴う腎三次リンパ組織形成：メカニズムの解明と臨床応用 |
| 3. 学会等名 第33回老化促進モデルマウス(SAM)学会学術大会 |
| 4. 発表年 2018年～2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 佐藤 有紀 |
| 2. 発表標題 高齢者腎臓病の新規病態の解明 |
| 3. 学会等名 第38回基礎老化学会 2017年10月14日 京都（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年～2018年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 佐藤有紀、三井亜希子、中田紘介、西山信吾、柳田素子 |
| 2. 発表標題 高齢者における急性腎障害遷延メカニズムの解明 |
| 3. 学会等名 第38回日本炎症・再生医学会 |
| 4. 発表年 2017年～2018年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 佐藤有紀、三井亜希子、中田紘介、西山信吾、柳田素子 |
| 2. 発表標題 高齢者における急性腎障害遷延メカニズムの解明 |
| 3. 学会等名 第114回日本内科学会総会 |
| 4. 発表年 2017年～2018年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 佐藤有紀、三井亜希子、中田紘介、西山信吾、柳田素子 |
| 2. 発表標題 加齢個体における腎障害の遷延メカニズムの解明 |
| 3. 学会等名 第60回日本腎臓学会総会 |
| 4. 発表年 2017年～2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuki Sato, Peter Boor, Jurgen Floege, Motoko Yanagita |
| 2. 発表標題 Heterogeneity and clinical relevance of tertiary lymphoid tissue in murine and human kidneys. |
| 3. 学会等名 American Society of Nephrology ASN Kidney Week 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年～2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
| | | | |