

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790835

研究課題名(和文) 心臓病と腎臓病の臓器間相互作用(心腎連関)を制御する分子機構の解明と新規治療戦略

研究課題名(英文) Interorgan communication between heart and kidney in the development of cardiorenal diseases

研究代表者

藤生 克仁(Fujiu, Katsuhito)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30422306

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：腎臓の集合間上皮細胞が腎臓の炎症を惹起するために重要な細胞であることを初めて見出した。その機序として転写因子KLF5は定常状態ではCdh1遺伝子を転写調節しているが、腎臓ストレス時には、S100A8、S100A9を誘導し、炎症性マクロファージを骨髄から腎臓へリクルートすることによって腎臓の炎症が惹起されることを見出し、Journal of Clinical Investigationに発表した。

研究成果の概要(英文)：We revealed a novel mechanism of renal initial inflammation. Renal collecting duct epithelial cells have been reported as key cells in water homeostasis. In addition to this basic function, we showed collecting duct cells induced renal initial inflammation in response to renal injury by recruiting inflammatory macrophages into kidney from bone marrow. In this process, transcription factor KLF5 is activated in collecting duct cells and secretes S100a8 and S100a9 which can recruit inflammatory cells.

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：マクロファージ 炎症 集合間上皮細胞 腎臓病

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病は、心血管疾患の危険因子であり、また、腎臓病と心血管病は互いにリンクしていると報告されている。近年、cardiorenal syndrome と称されるようになり、両者間には共通した疾患発症メカニズムが存在すると考えられているが未だ、明らかとなっていない。

2. 研究の目的

我々は、これまでに転写因子 KLF5 が心血管病の発症に関わっていることを報告してきたが、KLF5 が腎臓にも発現していることから、KLF5 が腎臓病の発症にも関わっていると仮説を立て、検討を行った。

3. 研究の方法

腎臓集合管特異的 KLF5 ノックアウトマウスを作成し、腎障害モデルを作成することで、腎臓集合管上皮細胞自体が腎臓病にかんよしているか、さらに KLF5 がどのような因子を介して腎臓病に関与しているか検討した。

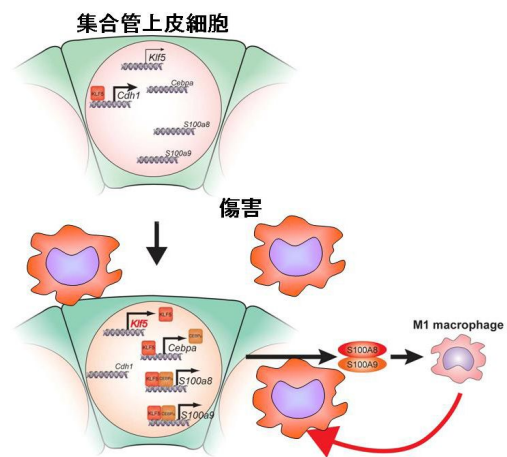
4. 研究成果

KLF5 は腎臓では、集合管上皮細胞に特異的に発現しており、定常状態では、*Cdh1* 遺伝子の発現を調節し、上皮性を維持していると考えられた。KLF5 ヘテロノックアウトマウスにおいて、腎疾患モデル（尿管結紮モデル、糖尿病性腎症モデル）を作製すると、野生型マウスに比較して、腎障害の程度は軽度であった。KLF5 ヘテロノックアウトマウスでは、IL-1b 等の炎症性サイトカインを発現する M1 マクロファージの浸潤が低下しており、この浸潤低下が腎臓上皮細胞のアポトーシスを低下させており、組織炎症、組織破壊が低下していたと考えられた。

一方 TGF β 、IL-10 を分泌している M2 マクロファージの浸潤には影響はなく、組織の繊維化には影響を認めなかった。次に、腎臓集合管上皮細胞特異的 KLF5 ノックアウトマウス、骨髄移植による骨髄細胞特異的 KLF5 ノックアウトマウスを用いて腎障害におけるマクロファージの浸潤を検討すると、腎臓集合管における KLF5 が M1 マクロファージの浸潤に重要であることが明らかとなった。

次に、腎臓集合管細胞における KLF5 の下流の検討を行うと、KLF5 は C/EBP α を誘導し、KLF5 と C/EBP α は相乗的に、S100A8 および S100A9 遺伝子を発現させていた。S100A8 と S100A9 は分泌蛋白であり、ヘテロダイマーを形成し、M1 マクロファージを選択的に誘導していた。

腎疾患において、KLF5-C/EBP α -S100A8/S100A9 経路は炎症の惹起に関わっており、新規診断法、新規治療法の標的経路となる可能性がある。



本研究内容は、本年度に Journal of Clinical Investigation 誌にて出版された¹⁾。

さらに現在、心不全において腎臓が KLF5 依存的に心保護的働きをしている知見を得たため、現在この点を明らかにすべく、腎臓特異的 KLF5 ノックアウトマウスに心不全モデルを作成している。

この実験から、心不全時に KLF5 は腎臓から因子 X を分泌し、心臓のマクロファージを活性化することで、心不全時の代償機構が生じることを見いだした。現在、この機構の詳細なメカニズムを検討している。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Fujiu K, Manabe I, Nagai R. Renal collecting duct epithelial cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice. *J Clin Invest*. 2011;121:3425-3441

〔学会発表〕(計 15 件)

Fujiu K, Manabe I, Nagai R, Renal collecting duct epithelial cells control tubulointerstitial inflammation in chronic kidney disease, 第 75 回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2011

藤生 克仁, 心腎連関の機序に関する研究と新規治療標的分子の検索, CKD Award 2011, 東京, 2011

Fujiu K, Manabe I, Nagai R, Renal Collecting Duct Epithelial Cells Regulate Inflammation in Cardio-Vascular-Renal Interactions, 第 75 回日本循環器学会学術集会 シンポジウム, 福岡, 2012

Fujiu K, Manabe I, Nagai R, Kidney-Vascular Interaction Modulates the Formation of Aortic Dissection in Mice. 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 福岡, 2012

Fujiu K, Manabe I, Shibata M, Nagai R, Komuro I, Cardiovascular-Kidney Interaction Modulates Cardiovascular Disease via GM-CSF production, Vascular Inflammation symposium, 第 20 回日本血管生物医学会学術集会, 徳島, 2012,

(Invited speaker)

Fujiu K, Manabe I, Shibata M, Komuro I, GM-CSF mediates the cardiac adaptive response through the heart-brain-kidney interaction, 第 77 回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2013

藤生克仁, 真鍋一郎, 柴田宗彦, 永井良三, 小室一成, マクロファージを軸として細胞間・臓器間連携による心臓恒常性維持機構, 病態生理シンポジウム「臓器連関 1」, 第 23 回日本病態生理学会, 東京, 2013 (invited speaker)

Fujiu K, Dynamic Homeostasis in Stress Responses of Heart through Heart-Kidney Interaction, Symposium, 第 17 回日本心不全学会学術集会, 大宮, 2013 (invited speaker)

Fujiu K, Manabe I, Shibata M, Komuro I, Cardiac Macrophages Facilitate Atrioventricular Conduction and Right Ventricular Function after Right Ventricular Pressure Overload, 第 78 回日本循環器学会学術集会, 東京, 2014

Fujiu K, Manabe I, Nagai R, Renal Collecting Duct Epithelial Cells Regulate Inflammation in Chronic Kidney Disease and Cardiorenal Interactions, Annual Scientific Session of American Heart Association, Orlando, USA, 2011

Fujiu K, Manabe I, Nagai R, Renal Collecting Duct Epithelial Cells Regulate Inflammation in Cardio-Vascular-Renal Interactions, The 28th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section, Tokyo, Japan, 2011

Fujiu K, Manabe I, Nagai R, Krüppel-like factors and kidney function, Biology and Pathobiology of Krüppel-like Factors (KLFs) FASEB meeting, Snowmass Village, Colorado, USA, 2012, (invited speaker)

Fujiu K, Manabe I, Shibata M, Nagai R, Komuro I, Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor from the Kidneys is Essential for the Development of Heart Failure through the Heart-Brain-Kidney Interaction, Annual Scientific Session of American Heart Association, Los Angeles, USA, 2012

Fujiu K, Manabe I, Shibata M, Nagai R, Komuro I, Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor from the Kidneys is Essential for the Development of Heart Failure Through the Heart-Brain-Kidney Interaction, *International Forum*, Annual Scientific Session of American Heart Association, Los Angeles, USA, 2012 (invited speaker)

Fujiu K, Manabe I, Shibata M, Nagai R, Komuro I, Cardiac Macrophages Facilitate Atrioventricular Conduction and Right Ventricular Function after Right Ventricular Pressure Overload, the ISHR XXI World Congress, Sandiego, USA, 2013

〔図書〕(計 7件)

藤生克仁、真鍋一郎：慢性炎症と心腎連関、呼吸と循環、60(7), 699-706, 2012、医学書院

藤生克仁、トピックス(尿細管異常と心線維化) *CARDIAC PRACTICE*, 23(4), 39-43, 2012

真鍋一郎、藤生克仁、江口航生、藤・腎疾患とM1/M2マクロファージ、秀潤社、細胞工学, 31(11), 1248-1252, 2012

藤生克仁、真鍋一郎、特集「臓器連関による代謝調節 Up-to-Date」心腎連関の機序の最新知見、血管医学、14(1), 37-44, (2013)

藤生克仁、生活習慣病におけるマクロファージマクロファージ極性変化による

腎組織リモデリング機構、医学のあゆみ、vol 246, No.11, 2013

藤生克仁、真鍋一郎、老化寿命研究の最前線、臓器間連携・細胞間相互作用による循環器・代謝疾患発症メカニズム、実験医学、Vol. 31, No. 20 (増刊), 2013

藤生克仁、真鍋一郎、心腎連関と交感神経、腎・高血圧の最新治療、Vol. 3, No.1, 12-18, 2014

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

○取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://plaza.umin.ac.jp/manabe/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

藤生克仁 (東京大学)

研究者番号：30422306