

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 11 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293202

研究課題名(和文)腎臓の線維化とネフロン修復の分子基盤の包括的解明

研究課題名(英文)Elucidating the mechanisms of kidney fibrosis and regeneration

研究代表者

柳田 素子 (Yanagita, Motoko)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70378769

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは、線維芽細胞の形質転換が近位尿細管障害によって誘導されること、近位尿細管障害が軽微な場合には、線維化は可逆的であることを明らかにしました。さらに申請者らは高齢個体の腎障害後には線維芽細胞がリンパ球を呼び寄せるchemokine産生能を獲得することで「三次リンパ組織」を形成し、炎症が遷延することで修復が遅延すること、三次リンパ組織は高齢ヒト腎臓でも高頻度に認められることを見出しました。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that proximal tubule injury induces the transdifferentiation of fibroblasts to myofibroblasts, and that the transdifferentiation is reversible when the proximal tubule injury is mild. We also demonstrated that fibroblasts in aged kidney acquire the ability to produce homeostatic chemokines after injury, attract lymphocytes and trigger the formation of tertiary lymphoid tissues (TLTs). TLT formation in aged kidneys causes prolonged inflammation and delayed regeneration, and is frequently observed in aged human kidneys.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：線維化 再生 炎症 老化

1. 研究開始当初の背景

線維化は進行した慢性腎臓病に共通する所見ですが、その病態や腎臓病における意義、ヒト腎臓病における回復の可能性は謎に包まれています。

腎臓病の進行に伴って間質に出現し、細胞外マトリックスを産生して線維化を惹起する myofibroblast の由来については障害上皮の上皮間葉転換 (EMT) 説 (J Clin Invest 2002) や、骨髄由来細胞が流入したとする fibrocyte 説などがあり、議論は混迷を極めていました。

申請者は系譜追跡実験を用いて、神経堤由来細胞が胎生期に腎臓に移入し、生下時までにエリスロポエチン産生細胞を含む線維芽細胞へと分化すること、その線維芽細胞が腎臓病の過程で myofibroblast に形質転換することが線維化と腎性貧血の原因であることを見出しました (J Clin Invest 2011)。さらにこの形質転換はエストロゲン受容体調節薬 (SERM) 投与によって回復可能であることを証明しました。その後、線維化への EMT の寄与は極めて少ないこと (Nat Med 2013) が他グループからも報告され、線維芽細胞が形質転換して myofibroblast になることが広く支持されました。このように線維化の責任細胞は同定されましたが、線維化は臓器障害に対する修復機転であると同時に、高度に進行性の場合には臓器の機能不全を来するという二面性を持っており、腎臓病における線維化が正負いずれに働くのかは未解明です。

2. 研究の目的

線維化は進行した慢性腎臓病に共通する所見ですが、その病態やヒト腎臓病における回復の可能性は謎に包まれています。

本申請課題では、線維芽細胞の多彩な機能に注目し、その形質転換の制御機構や、線維化がネフロン修復や炎症に与える影響を検証します。

3. 研究の方法

本研究提案では尿細管細胞と線維芽細胞の相互作用の破綻が線維芽細胞の形質転換を起こすメカニズムを解明するとともに、線維芽細胞の subpopulation が炎症遷延に果たす役割を解明することを試みました。

この他、線維芽細胞の表面マーカー同定などにも取り組みました。

4. 研究成果

申請者らは、線維芽細胞の形質転換が近位尿細管障害によって誘導されることを見出しました (J Am Soc Nephrol 2016)。尿細管障害の強さと頻度によって線維化の程度が左右されること、尿細管障害が軽微な場合には、

線維化は可逆的であることも明らかになりました。近位尿細管障害が急性腎障害 (AKI) の主座であること、線維化が慢性腎臓病 (CKD) に共通する所見であることから、この発見は近年注目される病態である AKI to CKD transition を説明するメカニズムとして注目されました。

次に申請者らは、高齢腎臓は若齢腎臓と比較して障害が遷延することに注目し、そのメカニズムの一端を明らかにしました (JCI Insight 2016)。高齢腎臓の障害後には線維芽細胞が homeostatic chemokine を産生する能力を獲得し、リンパ球を腎臓に呼び寄せることによって「三次リンパ組織」を形成し、炎症が遷延することで修復が遅延することを見出しました。さらに三次リンパ組織は、高齢ヒト腎臓でも高頻度に認められること、三次リンパ組織を標的とした治療法は高齢個体 AKI 後の炎症の遷延と修復の遅延を解除する可能性があることを見出しました。

以上のように、申請者は線維芽細胞の多彩な機能が腎臓病の遷延、修復と密接に関わっていることを見出しました。

今後、本申請課題の成果をもとに、さらに研究を発展させたいと考えています。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 25 件)

1. Naritoshi Shirata, Kan-ichiro Ihara, Kanae Yamamoto-Nonaka, Takuto Seki, Shin-ichi Makino, Juan Alejandro Oliva Trejo, Takafumi Miyake, Hiroyuki Yamada, Kirk Campbell, Takahiko Nakagawa, Kiyoshi Mori, Motoko Yanagita, Peter Mundel, Katsuhiko Nishimori, Katsuhiko Asanuma.
“Mechanism of the glomerulosclerosis induced by MAGI-2 deficiency in kidney podocytes”
J Am Soc Nephrol in press
2. Yukiko Kato, Kiyoshi Mori, Masato Kasahara, Keisuke Osaki, Akira Ishii, Keita P. Mori, ; Naohiro Toda, Shoko Ohno, Takashige Kuwabara, Takeshi Tokudome, Ichiro Kishimoto, Moin A. Saleem, MD, Taiji Matsusaka, Kazuwa Nakao, Masashi Mukoyama, Motoko Yanagita, Hideki Yokoi.
“Natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A pathway counteracts glomerular injury evoked by aldosterone through p38 mitogen-activated protein kinase inhibition”

- Sci Rep** in press.
3. Naohiro Toda, Kiyoshi Mori, Masato Kasahara, Akira Ishii, Kenichi Koga, Keita P. Mori, Yukiko Kato, Takashige Kuwabara, Katsutoshi Kojima, Diasuke Taura, Masakatsu Sone, Taiji Matsusaka, Kazuwa Nakao, Masashi Mukoyama, **Motoko Yanagita**, Hideki Yokoi. "Crucial Role of Mesangial Cell-derived Connective Tissue Growth Factor in a Mouse Model of Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis"
Sci Rep in press
 4. Takeshi Yamamoto, Yoshitsugu Takabatake, Atsushi Takahashi, Tomonori Kimura, Tomoko Namba, Jun Matsuda, Satoshi Minami, Jun-ya Kaimori, Isao Matsui, Taiji Matsusaka, Fumio Niimura, **Motoko Yanagita**, Yoshitaka Isaka. "High fat diet-induced impaired autophagic flux and lysosomal dysfunction contribute to the lipotoxicity in the kidney"
J Am Soc Nephrol in press
 5. Yuki Sato, Akiko Mii, Yoko Hamazaki, Harumi Fujita, Hirotsuke Nakata, Kyoko Masuda, Shingo Nishiyama, Shinsuke Shibuya, Hironori Haga, Osamu Ogawa, Akira Shimizu, Shuh Narumiya, Tsuneyasu Kaisho, Makoto Arita, Masashi Yanagisawa, Masayuki Miyasaka, Kumar Sharma, Nagahiro Minato, Hiroshi Kawamoto, **Motoko Yanagita**. "Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney"
JCI Insight. 2016;1(11):e87680.
 6. Koji Futatsugi, Hirobumi Tokuyama, Shinsuke Shibata, Makiko Naitoh, Takeshi Kanda, Hitoshi Minakuchi, Shintaro Yamaguchi, Koichi Hayashi, Yoji Andrew Minamishima, **Motoko Yanagita**, Shu Wakino, Hiroshi Itoh. "Obesity-induced kidney injury is attenuated by amelioration of aberrant PHD2 activation in proximal tubules"
Sci Rep. 2016 Nov 9;6:36533. doi: 10.1038/srep36533.
 7. Keita P. Mori, Hideki Yokoi, Masato Kasahara, Hirotaka Imamaki, Akira Ishii, Takashige Kuwabara, Kenichi Koga, Yukiko Kato, Naohiro Toda, Shoko Ohno, Koichiro Kuwahara, Tomomi Endo, Kazuwa Nakao, **Motoko Yanagita**, Masashi Mukoyama, Kiyoshi Mori. "Increase of Total Nephron Albumin Filtration and Reabsorption in Diabetic Nephropathy"
J Am Soc Nephrol. 2017 Jan;28(1):278-289.
 8. Shoko Ohno, Hideki Yokoi, Kiyoshi Mori, Masato Kasahara, Koichiro Kuwahara, Junji Fujikura, Masaki Naito, Takashige Kuwabara, Hirotaka Imamaki, Akira Ishii, Moin A. Saleem, Tomohiro Numeta, Yasuo Mori, Kazuwa Nakao, **Motoko Yanagita**, Masashi Mukoyama. "Ablation of the N-type calcium channel ameliorates diabetic nephropathy with improved glycemic control and reduced blood pressure"
Sci Rep. 2016 Jun 7;6:27192. doi: 10.1038/srep27192.
 9. Junichi Tsuchida, Taiji Matsusaka, Masato Ohtsuka, Hiromi Miura, Yukiko Okuno, Katsuhiko Asanuma, Takahiko Nakagawa, **Motoko Yanagita**, Kiyoshi Mori. "Establishment of Nephron Reporter Mice and Use for Chemical Screening"
PLoS One. 2016 Jun 30;11(6):e0157497.
 10. Yumiko Togo, Katsu Takahashi, Kazuyuki Saito, Honoka Kiso, Hiroko Tsukamoto, Boyen Huang, **Motoko Yanagita**, Manabu Sugai, Hidemitsu Harada, Toshihisa Komori, Akira Shimizu, Mary MacDougall, Kazuhisa Bessho. "Antagonistic Functions of USAG-1 and RUNX2 during Tooth Development"
PLoS One. 2016 Aug 12;11(8):e0161067.
 11. Koji Takaori, **Motoko Yanagita**. "Insights into the Mechanisms of the Acute Kidney Injury-to-Chronic Kidney Disease Continuum"
Nephron. 2016;134(3):172-176.
 12. Hideki Yokoi, **Motoko Yanagita**. "Targeting the fatty acid transport protein CD36, a class B scavenger receptor, in the treatment of renal disease"
Kidney Int. 2016 Apr;89(4):740-2.

13. Takeshi Yamamoto, Yoshitsugu Takabatake, Tomonori Kimura, Atsushi Takahashi, Tomoko Namba, Jun Matsuda, Jun-ya Kaimori, Isao Matsui, Harumi Kitamura, Taiji Matsusaka, Fumio Niimura, **Motoko Yanagita**, Yoshitaka Isaka, Hiromi Rakugi.
“Time-dependent dysregulation of autophagy: Implications in aging and mitochondrial homeostasis in the kidney proximal tubule”
Autophagy. 2016 May 3;12(5):801-13.
14. Shota Ozawa, Shuko Ueda, Hiromi Imamura, Kiyoshi Mori, Katsuhiko Asanuma, **Motoko Yanagita**, Takahiko Nakagawa.
“Glycolysis, but not Mitochondria, responsible for intracellular ATP distribution in cortical area of podocytes”
Sci Rep. 2015 Dec 18;5:18575. doi: 10.1038/srep18575.
15. Koji Takaori, Jin Nakamura, Shinya Yamamoto, Hirosuke Nakata, Yuki Sato, Masayuki Takase, Masaaki Nameta, Tadashi Yamamoto, Aris N. Economides, Kenji Kohno, Hironori Haga, Kumar Sharma, **Motoko Yanagita**.
“Severity and frequency of proximal tubule injury determines renal prognosis”
J Am Soc Nephrol. 2016 Aug;27(8):2393-406.
16. Shuko Ueda, Shota Ozawa, Kiyoshi Mori, Katsuhiko Asanuma, **Motoko Yanagita**, Shunya Uchida, Takahiko Nakagawa.
“eNOS deficiency causes podocyte injury with mitochondrial abnormality”
Free Radic Biol Med. 2015 Oct;87:181-92.
17. Kenichi Koga, Hideki Yokoi, Kiyoshi Mori, Masato Kasahara, Takashige Kuwabara, Hirotaka Imamaki, Akira Ishii, Keita P. Mori, Yukiko Kato, Shoko Ohno, Naohiro Toda, Moin A. Saleem, Akira Sugawara, Kazuwa Nakao, **Motoko Yanagita**, Masashi Mukoyama.
“MicroRNA-26a inhibits TGF- β -induced extracellular matrix protein expression in podocytes by targeting CTGF and is downregulated in diabetic nephropathy”
Diabetologia. 2015 Sep;58(9):2169-80.
18. Tomomi Endo, Jin Nakamura, Yuki Sato, Misako Asada, Ryo Yamada, Masayuki Takase, Koji Takaori, Akiko Oguchi, Taku Iguchi, Atsuko Y. Higashi, Tetsuya Ohbayashi, Tomoyuki Nakamura, Eri Muso, Takeshi Kimura, and **Motoko Yanagita**.
“Exploring the origin and limitations of kidney regeneration”
J Pathol. 2015 Jun;236(2):251-63.
19. Shota Ozawa, Shuko Ueda, Ying Lia, Kiyoshi Mori, Katsuhiko Asanuma, **Motoko Yanagita**, Takahiko Nakagawa.
“Fatty acid binding protein 3 as a potential mediator for diabetic nephropathy in eNOS deficient mouse”
Biochem Biophys Res Commun. 2014 Oct 30;454(4):531-536.
20. Matthias Mack, **Motoko Yanagita**.
“Origin of myofibroblasts and cellular events triggering fibrosis”
Kidney Int. 2015 Feb;87(2):297-307.
21. Ryuichi Uetake, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Yuka Ichikawa-Shindo, Hisaka Kawate, Yasuhiro Iesato, Takahiro Yoshizawa, Teruhide Koyama, Lei Yang, Yuichi Toriyama, Akihiro Yamauchi, Kyoko Igarashi, Megumu Tanaka, Takashige Kuwabara, Kiyoshi Mori, **Motoko Yanagita**, Masashi Mukoyama, Takayuki Shindo.
“Adrenomedullin-RAMP2 System Suppresses ER Stress-Induced Tubule Cell Death and Is Involved in Kidney”
PLoS One. 2014 Feb 5;9(2):e87667.
22. Sachiko Yamada, Jin Nakamura, Misako Asada, Masayuki Takase, Taiji Matsusaka, Taku Iguchi, Ryo Yamada, Mari Tanaka, Atsuko Y Higashi, Tomohiko Okuda, Nariaki Asada, Atsushi Fukatsu, Hiroshi Kawachi, Daniel Graf, Eri Muso, Toru Kita, Takeshi Kimura, Ira Pastan, Aris N. Economides, and **Motoko Yanagita**.
“Twisted Gastrulation, a BMP antagonist, exacerbates podocyte injury”
PLoS One. 2014 Feb 25;9(2):e89135.
23. Mayumi Tomita, Misako Asada, Nariaki Asada, Jin Nakamura, Akiko Oguchi, Atsuko Y Higashi, Shuichiro Endo, Elizabeth Robertson, Takeshi Kimura, Toru Kita, Aris N. Economides, Jordan

Kreidberg, and Motoko Yanagita.
“Bmp7 maintains undifferentiated kidney progenitor population and determines nephron numbers at birth”
PLoS One. 2013 Aug 26;8(8):e73554.

24. Koji Takaori, Motoko Yanagita.
“Kidney regeneration and stem cells”
Anat Rec (Hoboken). 2014 Jan;297(1):129-36.
25. Yuki Sato, Motoko Yanagita.
“Renal anemia: from incurable to curable”
Am J Physiol Renal Physiol. 2013 Nov 1;305(9):F1239-48.

[学会発表](計 14 件)

2016 年度

1 **American Society of Nephrology, Chicago, 11/15-11/20**

Motoko Yanagita

Educational Sessions "Lessons from Animal Models of AKI to CKD Transition"

2 **ERA-EDTA 53rd Congress, Vienna, 5/21-5/24**

Motoko Yanagita

Joint symposium “The mechanisms of AKI to CKD continuum”

3 **AKI & CRRT 2016, San Diego, 2/16-2/19**
Motoko Yanagita

Joint symposium "Insights Into the Mechanisms of the AKI to CKD Continuum"

4 **第 46 回日本腎臓学会西部学術大会、宮崎、10/14-10/15**

柳田素子

よくわかるシリーズ ~基礎と臨床をつなぐ(BC) & UpToDate (UP) ~ 「現象のメカニズムを解く:臨床から基礎、そして臨床へ」

5 **第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、7/7-7/9**

柳田素子

男女共同参画プログラム「腎臓病学の課題:基礎研究から新領域 Onconephrology まで」

6 **第 59 回日本腎臓学会学術総会、横浜、6/17-6/19**

柳田素子

シンポジウム「老化と炎症」

7 **第 37 回日本炎症・再生医学会、京都、6/16-6/17**

柳田素子

シンポジウム「腎線維化の光と影」

2015 年

8 **第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同大会(BMB 2015)、神戸、12/1-12/4**

柳田素子

ワークショップ「周皮細胞(ペリサイト)の病態生理学的重要性」

9 **第 45 回日本腎臓学会西部学術大会、金沢、10/23-10/24**

柳田素子

シンポジウム「腎臓の内因性再生力の限界を探索」

10 **第 45 回日本腎臓学会東部学術大会、東京、10/2-10/3**

柳田素子

ワークショップ「腎臓病のメカニズムを解きあかす面白さを伝えるには」

11 **第 58 回日本腎臓学会学術総会サテライトシンポジウム(西部)、松江、7/10-7/11**

柳田素子

サテライトシンポジウム「腎線維化の抑制」

12 **第 58 回日本腎臓学会学術総会、名古屋、6/5-6/7**

柳田素子

ワークショップ 6 : 基礎研究への招待
「AKI から CKD への移行の分子基盤の解明」

2014 年

13 **第 59 回日本透析医学会学術集会・総会、神戸、6/12-15**

柳田素子

ランチョンセミナー「腎臓病治療の可能性を探索:basic science から onco-nephrology まで」

14 **第 57 回日本腎臓学会学術集会、横浜、7/4-7/6**

柳田素子

ASN/JSN Joint Science Symposium「Cellular events and factors modulating fibrosis」

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kidney.kuhp.kyoto-u.ac.jp>

6．研究組織

(1)研究代表者

柳田 素子 (YANAGITA, Motoko)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：70378769

(2)研究分担者

河本 宏 (KAWAMOTO, Hiroshi)
京都大学・再生医科学研究所・教授
研究者番号：00343228

(3)連携研究者

岡村 均 (OKAMOTO, Hitoshi)
京都大学・薬学研究科・教授
研究者番号：60158813

(4)研究協力者

()