

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04187

研究課題名(和文) 加齢に伴う障害応答性低下をもたらす三次リンパ組織形成の分子基盤の解析

研究課題名(英文) Analysis of the molecular basis of tertiary lymphoid tissue formation that results in age-related kidney vulnerability

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは、高齢個体では腎障害後に腎臓内に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た(JCI Insight 2016)。三次リンパ組織とは、リンパ節と類似した組織が後天的に非リンパ組織に形成されたものであり、T細胞、B細胞の相互作用と増殖を介して獲得免疫応答の起点となり、免疫反応を増幅する。さらに近年、申請者らは三次リンパ組織が組織障害と炎症を反映することを見出した(Kidney Int in press)。本研究では、「なぜ高齢腎で三次リンパ組織が形成するか」という疑問に取り組み、加齢に伴う三次リンパ組織形成の責任細胞を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

三次リンパ組織に対する治療介入が腎修復を促進する点、高齢ヒト腎でも三次リンパ組織が観察される点から、三次リンパ組織は治療標的として有望である。本研究で三次リンパ組織形成機構が解明できれば、治療薬開発に結びつく可能性が高く、種々の腎臓病モデルで観察できていることから、このような薬剤は高齢腎臓病に対して広範な有効性が期待できる。「加齢に伴う臓器障害応答性の変容」は普遍的な現象であり、その共通メカニズムとして三次リンパ組織形成を提案することができれば、生物学における意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：Previously we found that tertiary lymphoid tissues are formed in the aged kidney after renal injury, and cause prolonged inflammation and delayed regeneration (JCI Insight 2016). Tertiary lymphoid tissues are the structures similar to lymph nodes, and are formed in non-lymphoid tissues after chronic inflammation. Tertiary lymphoid tissues amplify the immune response through the interaction and proliferation of T cells and B cells. More recently, we have found that tertiary lymphoid tissue reflects tissue damage and inflammation (Kidney Int in press). In this study, we addressed the question, "Why does tertiary lymphoid tissue form in the aged kidney?" and identified the cells responsible for age-related tertiary lymphoid tissue formation.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：炎症 加齢

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

透析患者数は増加の一途を辿っているが、その総数、新規導入数ともに約 3/4 が 60 歳以上であり高齢者の占める割合は大きい。その一因として、高齢者は急性腎障害 (Acute Kidney Injury: AKI) を起こしやすいこと、AKI の後に慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) や末期腎不全へと移行しやすいことが報告されている (Ishani A et al. J Am Soc Nephrol 2009)。加齢に伴う腎臓の形態的・機能的変化については多くの報告があるが、老化した腎臓の障害応答性の変容については不明な点が多い。

申請者らは、高齢マウス(1歳齢)と若齢マウス(8週齢)に同程度の腎障害を惹起すると、高齢マウス腎でのみ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た (Yanagita M et al. JCI Insight 2016)。三次リンパ組織とは、リンパ節と類似した組織が後天的に非リンパ組織に形成されたものであり、リンパ球が大量に浸潤し、T 細胞、B 細胞の相互作用と増殖を介して獲得免疫応答の起点となり、免疫反応を増幅する。高齢腎の三次リンパ組織は、周辺組織を圧排し、巻き込みながら増大することで物理的に障害するのみならず、大量の炎症性サイトカインを産生し、マクロファージを活性化することで組織を障害する。大きな三次リンパ組織では胚中心が形成され、抗体産生が想定される。さらに、ステロイド剤や CD4⁺T 細胞に対する中和抗体といった薬剤で三次リンパ組織形成を抑制すると腎障害からの回復が促進することからも、三次リンパ組織形成が高齢腎の修復を遷延させていると考えられる。

これまでに、三次リンパ組織形成には、多彩な形質を獲得した resident fibroblast 由来の線維芽細胞が必須であることも明らかにしている。resident fibroblast は若年健常腎ではエリスロポエチンを産生する一方で、病腎では myofibroblast に変貌して線維化に寄与するが (Yanagita M et al. J Clin Invest 2011)、高齢腎では三次リンパ組織形成に必須のレチノイン酸や homeostatic chemokine を産生する形質や、胚中心を形成する形質を獲得することも明らかにした (Yanagita M et al. JCI Insight 2016)。

前述のように 1 歳齢の高齢マウスでは腎障害後に三次リンパ組織を形成したが、2 歳齢の超高齢マウスでは自然に腎臓内に三次リンパ組織を形成した。このことから加齢そのものが三次リンパ組織形成リスクであると考えられる。さらに、三次リンパ組織はヒト高齢者 (60 歳以上) の摘除腎および剖検腎の 28% に観察された一方、ヒト若齢者 (40 歳以下) の腎には観察されなかった。ヒトの三次リンパ組織の構成細胞や構成分子はマウスと類似しており、加齢に伴う腎臓の三次リンパ組織形成は種を越えた現象と考えられる。

以上より、三次リンパ組織は高齢者腎臓病の回復を改善する治療標的として有望と考えられた。

しかしながら、この現象には、未だいくつかの疑問が残されている。

最大の疑問は、高齢腎でのみ三次リンパ組織が形成される理由である。

2. 研究の目的

本研究では、上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、「なぜ高齢腎で三次リンパ組織が形成するか」という疑問に答えるため、加齢に伴う三次リンパ組織形成の責任細胞・因子を同定することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では高齢個体と若齢個体の血流を共有させる並体結合、高齢個体と若齢個体間の骨

髄移植、高齢、若齢個体の線維芽細胞と血球の共培養実験を行い、線維芽細胞、血球、液性因子のいずれの老化が三次リンパ組織形成をもたらすのかを解明することで、治療の標的を明確にするとともに、老化による腎臓内環境変容の本体を明らかにする。

4 . 研究成果

まず、高齢マウスと若齢マウスを並体結合し、血流の共有を確認した。簡易的には、片方のマウスから色素を投与し、もう1匹のマウスの血中色素を測定する手法が用いられるが、本研究では、厳密な評価のために、白血球の表面抗原 CD45.2 を発現する野生型マウスと、congenic marker である CD45.1 を発現するマウスを用いることで、それぞれの個体における血球のキメラ率を測定した。次に、並体結合した高齢マウスに腎虚血再還流モデルを作成し、三次リンパ組織を形成させた後に、その三次リンパ組織に対して、それぞれマウス由来の血球の寄与を検証した。次に、高齢マウス、若齢マウス間で骨髄移植を行い、高齢血球、若齢血球が三次リンパ組織形成に与える影響を検証した。さらに、線維芽細胞と血球の共培養系を確立し、上の実験で得られた結果を検証、補完した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yuki Sato, Peter Boor, Shingo Fukuma, Barbara M. Klinkhammer, Hironori Haga, Osamu Ogawa, Jurgen Floege and Motoko Yanagita	4. 巻 -
2. 論文標題 Developmental stages of tertiary lymphoid tissue reflect local injury and inflammation in murine and human kidneys	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 該当する

1. 著者名 SATO Yuki、YANAGITA Motoko	4. 巻 95
2. 論文標題 Functional heterogeneity of resident fibroblasts in the kidney	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the Japan Academy, Series B	6. 最初と最後の頁 468 ~ 478
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2183/pjab.95.033	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 Sato Yuki、Yanagita Motoko	4. 巻 15
2. 論文標題 Immunology of the ageing kidney	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Reviews Nephrology	6. 最初と最後の頁 625 ~ 640
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41581-019-0185-9	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 Sato Yuki、Yanagita Motoko	4. 巻 39
2. 論文標題 The unprecedented era of aging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41232-019-0104-2	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 Chang Song Ho, Mori Daisuke, Kobayashi Hiroshi, Mori Yoshifumi, Nakamoto Hideki, Okada Keita, Taniguchi Yuki, Sugita Shurei, Yano Fumiko, Chung Ung-il, Kim-Kaneyama Joo-ri, Yanagita Motoko, Economides Aris, Canalis Ernesto, Chen Di, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 10
2. 論文標題 Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis through the gremlin-1?NF- B pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09491-5	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 該当する

1. 著者名 Qin Zhengtao, Hoh Carl K., Olson Emilia S., Jahromi Amin Haghghat, Hall David J., Barback Christopher V., You Young-Hyun, Yanagita Mokoto, Sharma Kumar, Vera David R.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Molecular Imaging of the Glomerulus via Mesangial Cell Uptake of Radiolabeled Tilmanocept	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2967/jnumed.118.223727	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 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 Tan Long, Sato Noriaki, Shiraki Atsuko, Yanagita Motoko, Yoshida Yoshihiro, Takemura Yoshinori, Shiraki Kimiyasu	4. 巻 162
2. 論文標題 Everolimus delayed and suppressed cytomegalovirus DNA synthesis, spread of the infection, and alleviated cytomegalovirus infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antiviral Research	6. 最初と最後の頁 30 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.antiviral.2018.12.004	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 Taku Iguchi, Koji Takaori, Akiko Mii, Yuki Sato, Yasunori Suzuki, Hajime Yoshifuji, Hiroshi Seno, Osamu Ogawa, Koichi Omori, Kazuhisa Bessho, Satoru Kondo, Tomokazu Yoshizaki, Hitoshi Nakashima, Takao Saito, Tsuneyo Mimori, Hironori Haga, Mitsuhiro Kawano, Motoko Yanagita.	4. 巻 -
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 Mod Pathol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 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 Sato Y, Yanagita M.	4. 巻 37
2. 論文標題 Resident fibroblasts in the kidney: a major driver of fibrosis and inflammation. Sato Y, Yanagita M.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Inflamm Regen	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1186/s41232-017-0048-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計32件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Motoko Yanagita
2. 発表標題 Mechanisms of AKI to CKD Transition
3. 学会等名 Asia Pacific AKI to/onCKD Summit 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Sato, Eiichiro Uchino, Akiko Oguchi, Yuichiro Kitai, Shushi Nagamori, Yoshikatsu Kanai, Yasuhiro Murakawa, Motoko Yanagita
2. 発表標題 Essential Roles of Testosterone in Male Kidney Maturation and Repair After Injury
3. 学会等名 Kidney week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yu ho Lee, Yuki Sato, Mitsuru Saito, Shingo Fukuma, Nobuhiro Fujiyama, Shigeru Satoh, Sangho Lee, Tomonori Habuchi, Motoko Yanagita
2. 発表標題 Tertiary Lymphoid Tissues in Protocol Biopsies Predict Progressive Graft Dysfunction in Kidney Transplant Recipients
3. 学会等名 Kidney week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiko Oguchi, Motoko Yanagita, Yasuhiro Murakawa
2. 発表標題 Genome-Wide Identification of Active Enhancers in Renal Aging
3. 学会等名 Kidney week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigenori Yamamoto, Shinya Yamamoto, Masamichi Yamamoto, Motoko Yanagita
2. 発表標題 A Novel Kidney Slice Culture System Visualizing Intrarenal ATP and Segment-Dependent Energy Metabolism
3. 学会等名 Kidney week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiro Takahashi, Shigenori Yamamoto, Masamichi Yamamoto, Motoko Yanagita
2. 発表標題 Spatiotemporal ATP Dynamics In Podocytes During Ischemic Reperfusion Injury Predicts Later Foot Process Effacement
3. 学会等名 Kidney week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuichiro Kitai, Motoko Yanagita
2. 発表標題 Transiently Dedifferentiated eR1-Active Proximal Tubule Cells Clonally Expand and Repair Proximal Tubules in Severe Injury
3. 学会等名 Kidney week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤有紀、柳田素子
2. 発表標題 腎臓の老化と炎症
3. 学会等名 第49回日本腎臓学会西部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoko Yanagita
2. 発表標題 Inflammation and aging
3. 学会等名 FASEB meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 EPO産生細胞に関する最新の知見
3. 学会等名 第64回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村仁、北井悠一朗、佐藤有紀、柳田素子
2. 発表標題 腎障害における線維化の正の側面：myofibroblastのレチノイン酸合成能獲得
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 急性腎障害から慢性腎臓病移行へのメカニズム
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本恵則、高橋昌宏、山本伸也、今村博臣、山本正道、柳田素子
2. 発表標題 腎スライス培養を用いたATPイメージング系の樹立と各ネフロンセグメントにおけるATP産生機構の検討
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北井悠一朗、大里元美、柳田素子
2. 発表標題 重度障害では,RUNX1エンハンサー eR1が活性化した近位尿細管上皮細胞が強く増殖し,近位尿細管を修復する
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北井悠一朗、佐藤有紀、小口綾貴子、村川泰裕、柳田素子
2. 発表標題 腎の機能成熟と障害抵抗性のパラドックス
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 Inflammaging in the kidney
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 Onconephrology：腫瘍学と腎臓病学をつなぐ新領域
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤有紀、北井悠一朗、内野詠一郎、小口綾貴子、永森収志、金井好克、曾我朋義、村川泰裕、柳田素子
2. 発表標題 男性ホルモンによる腎成熟制御機構の多層的オミックス解析
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小口綾貴子、前田光代、須賀三雄、田村勝、片岡洋祐、柳田素子
2. 発表標題 広域電子顕微鏡から切り拓く腎臓の再解析
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本伸也、山本恵則、高橋昌宏、山本正道、柳田素子
2. 発表標題 生体腎におけるATPイメージング法の確立およびATP動態と腎予後の関連性の解析
3. 学会等名 第116回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子恵一、浅田三咲子、柳田素子
2. 発表標題 新規遺伝子組み換えマウスを用いたエリスロポエチン（Epo）産生細胞の系譜追とその特徴的な拳動の検討
3. 学会等名 第116回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 Onco-nephrology
3. 学会等名 第116回日本内科学会総会・講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoko Yanagita
2. 発表標題 Pathophysiology, diagnosis and prediction
3. 学会等名 ISN WCN 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuichiro Kitai, Motoko Yanagita
2. 発表標題 Regeneration of Proximal Tubules after Severe Injury Depends on Clonal Proliferation of eR1-Active Subpopulation of Proximal Tubular Cells
3. 学会等名 American Society of Nephrology(Kidney Week)2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 拡大する腎臓病学 基礎研究から実地臨床への展開
3. 学会等名 第48回日本腎臓学会西部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 Update to EPO-producing cells
3. 学会等名 第63回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 近位尿細管細胞と線維芽細胞のクロストーク：障害、修復と線維化
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 急性腎障害の発症と進展のメカニズム
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018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・講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Motoko Yanagita
2. 発表標題 Epithelial Pericyte Reciprocal Signaling in AKI:Basic/Clinical Science Session
3. 学会等名 American Society of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 シンポジウム：老化腎の可塑性低下のメカニズム
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 日常診療における難治性疾患への対応とピットフォール
3. 学会等名 第115回日本内科学会講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>京都大学腎臓内科学 http://www.kidney.kuhp.kyoto-u.ac.jp</p>

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
研究 分 担 者	河本 宏 (Kawamoto Hiroshi) (00343228)	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授 (14301)	