

平成 21年3月31日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790578  
 研究課題名（和文） 自己免疫性腎疾患における樹状細胞と細胞内シグナル伝達の関与  
 研究課題名（英文） The role of Dendritic cells for the autoimmune kidney injury  
 研究代表者  
 岩田 恭宜（Yasunori Iwata）  
 金沢大学・保健管理センター・助教  
 研究者番号：90432137

研究成果の概要：ヒト全身性エリテマトーシス類似の病態を呈する MRL-*Fas<sup>pr</sup>* マウスを用いて自己免疫性腎障害における樹状細胞(DCs)と p38MAPK の関与を検討した。われわれの結果より DCs は p38MAPK 活性化を介して自己免疫性臓器障害の進展に関与することが示唆された。樹状細胞の制御は自己免疫性臓器障害の新たな治療標的として有用であると考えられた。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	0	1,400,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	390,000	3,090,000

研究分野：免疫学

科研費の分科・細目：内科、免疫学

キーワード：自己免疫性疾患、樹状細胞

## 1. 研究開始当初の背景

ループス腎炎を代表とする自己免疫性腎炎において、自己反応性トレランスの破綻が発症に関与することが知られているが、その抗原提示細胞の対応抗原や effector 細胞との関連など不明な点が多い。近年、肝炎モデルや炎症性腸疾患モデルなどの炎症性疾患の進展過程において樹状細胞(DCs)の果たす意義が報告されている。また DCs には CCR7 に代表されるケモカイン受容体が発現し、その遊走にケモカインの関与すること、さらに DCs の活性化において p38MAPK が関与することも報告されている。一方、われわれは急速進行性糸球体腎炎の進展機序に highmobility group box chromosomal

protein-1(HMGB-1)とその受容体(RAGE)が関与していることを確認した(投稿準備中)が、最近 DCs が p38MAPK を介し活性化すると HMGB-1 を分泌することが報告されている。

## 2. 研究の目的

そこでわれわれはループスモデルマウスにおいて DCs ならびにケモカイン、HMGB-1 および p38 MAPK の相互機序に着目し、進行性腎障害への関与を検討した。

## 3. 研究の方法

ループスモデルマウスにおいて DCs の動態を p38MAPK 阻害薬投与下で検討した。また培養樹状細胞において p38MAPK 阻害の影響を検討

した。

#### 4. 研究成果

腎臓において DCs は疾患活動性に一致して増加し(図 1), DCs の成熟に關与する HMGB-1 が腎臓に認められた(図 2). p38 MAPK 抑制により HMGB-1 の蛋白および mRNA 発現のいずれも減少した. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  にて刺激した培養 DCs は FR 投与で成熟化が抑制され, HMGB-1, IL-12, IL-23 分泌も減少した. 以上の結果より DCs は p38MAPK 活性化を介して自己免疫性臓器障害の進展に關与し, その制御は治療標的として重要な因子であると考えられた(雑誌論文 および学会発表).

図 1

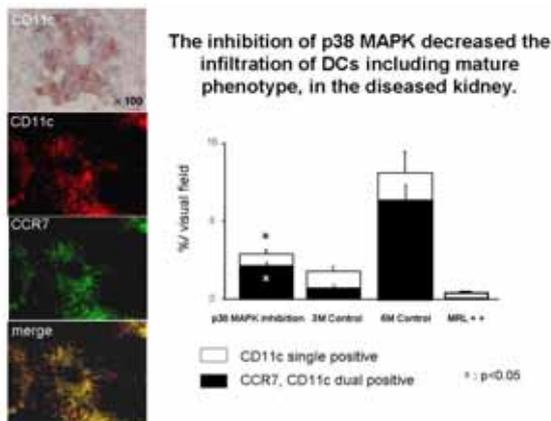
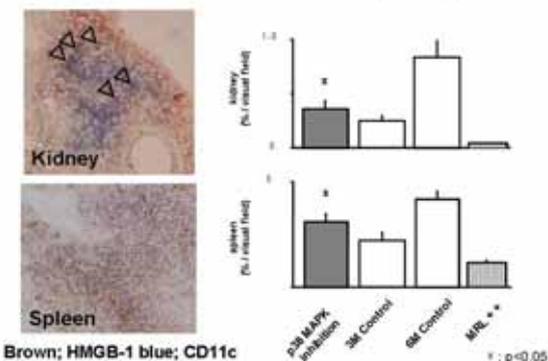


図 2

Both CD11c positive cells and HMGB-1 positive area were co-located in the diseased kidney and spleen.

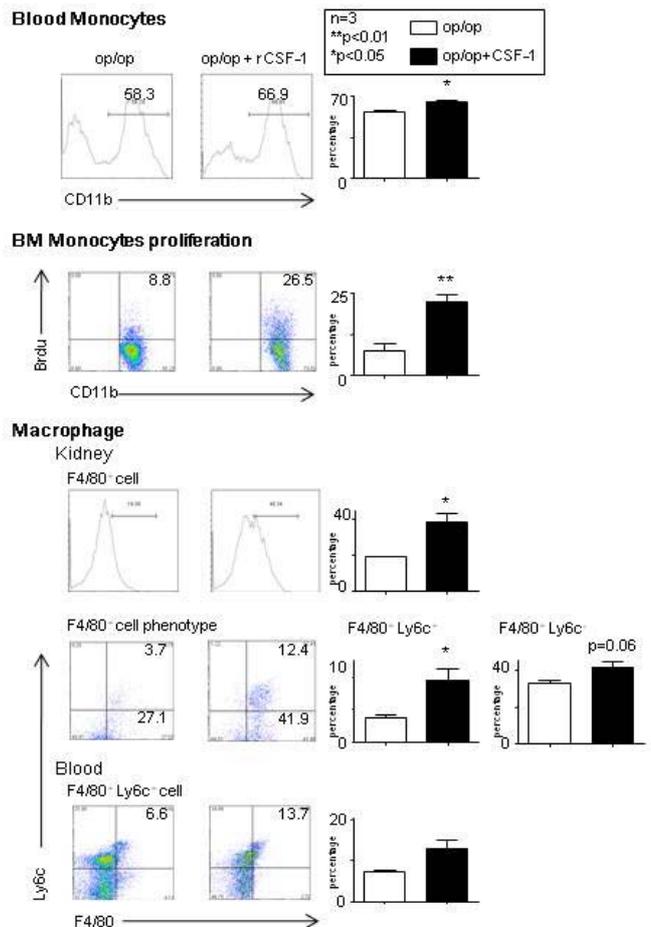


一方、単球/マクロファージ(M $\phi$ )の増殖因子である Colony Stimulating Factor-1 (CSF-1) を遺伝的に欠損させたループモデルマウス(op/op MRL-*Fas*<sup>pr</sup> mice)は、自己免疫性臓器障害を発症せず、その発症・進展機序に CSF-1 の寄与が推測される(投稿準備中)。このマウスにおいて CSF-1 の単球/M $\phi$  への影響を検討するために recombinant CSF-1 を投与し、骨髓、末梢血、腎臓にて単球/M $\phi$  を FACS

にて解析し、CSF-1 投与群と(op/op+CSF-1) 非投与群(op/op)を比較した。

末梢血中の CD11b<sup>+</sup>細胞は CSF-1 投与化で増加し(図 3 上段)、骨髓の CD11b<sup>+</sup>細胞は CSF-1 投与にて増殖能が増加した(図 3 中段)。また腎臓内において F4/80<sup>+</sup>細胞が増加し、Ly6c<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup>活性化 M $\phi$  が増加した(図 3 下段)。以上の結果より、op/op MRL-*Fas*<sup>pr</sup> mice において CSF-1 は単球/M $\phi$  の骨髓での増殖、末梢血への動員、また臓器への浸潤、活性化に關与していることが示された。

図 3

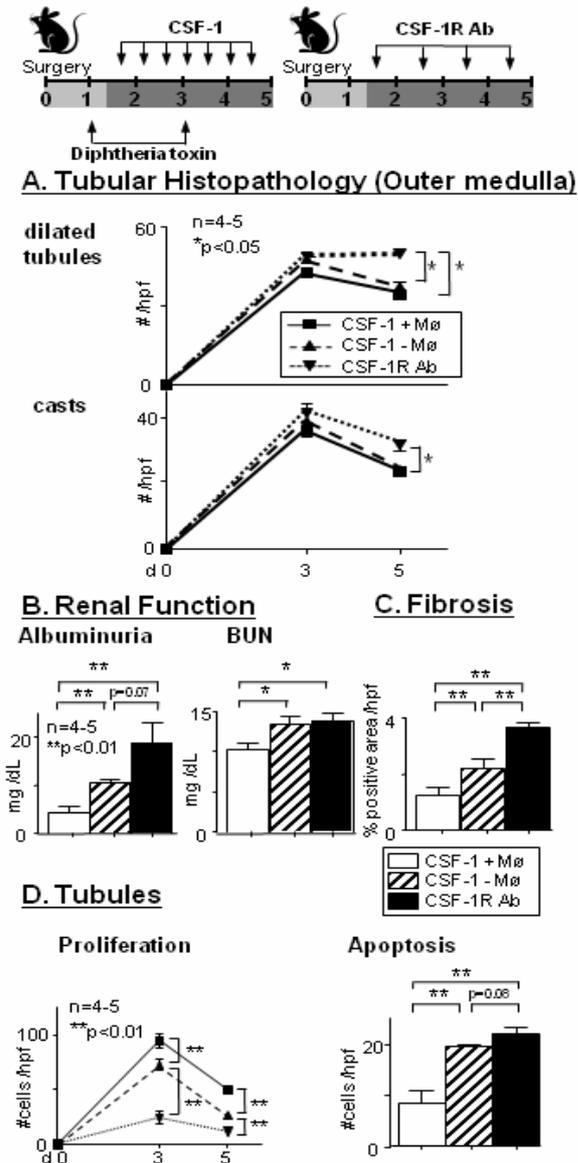


一方、腎尿細管上皮細胞には CSF-1 受容体が発現しており、尿細管障害時に CSF-1 が尿細管の増殖・再生を誘導する(論文投稿中)。実際、マウス腎・虚血再還流モデルにおいて CSF-1 投与群では腎障害が軽減する。CSF-1 の単球/M $\phi$  への影響を除外するために、Diphtheria Toxin による CD11b<sup>+</sup>細胞の conditional deplete モデル(CD11b-DTR mice)を用いて CD11b 陽性細胞除去したのち、CSF-1 を投与し、CSF-1 受容体阻害薬投与群と腎組織、腎機能を比較した(図 4 上段)。CSF-1 受容体阻害薬投与群に比較し、CSF-1

投与群では CD11 b 陽性細胞除去、非除去群とも尿管障害は改善した(図 4 中段)。アルブミン尿、BUN は CSF-1 投与群で低下し、CD11 b 陽性細胞非除去群で最も低下した。尿管の増殖は CSF-1 投与にて増加した(図 4 下段)。以上より、CSF-1 の尿管再生の機序は単球/M に依存しないことが示された。

図 4

### Ischemia/Reperfusion



これらの結果は下記の論文にまとめ、また下記の学会にて報告した。

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 3 件)

Iwata Y, Furuichi K, Sakai N, Yamauchi H, Shinozaki Y, Shu K, Kurokawa Y, Toyama T, Kitajima S, Okumura T, Yamada S, Maruyama I, Matsushima K, Kaneko S, Wada T: Dendritic cells contribute to autoimmune kidney injury in MRL-Fas<sup>lpr</sup> mice. Dendritic cells contribute to autoimmune kidney injury in MRL-Fas<sup>lpr</sup> mice. Journal of Rheumatology. (36) 306-314, 2009

Hara A, Wada T, Kitajima S, Toyama T, Okumura T, Kitagawa K, Iwata Y, Sakai N, Furuichi K, Higuchi M, Kaneko S: Combined pure red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus with anti-erythropoietin autoantibodies. American Journal of hematology, (83) 750-752, 2008

Kahara T, Yoshizawa M, Nakaya I, Uchiyama A, Miwa A, Iwata Y, Torita M, Usuda R, Iida H: Thyroid crisis following interstitial nephritis. Internal Medicine (47) 1237-1240, 2008

〔学会発表〕(計 4 件)

岩田恭宜 他, 自己免疫性腎障害における樹状細胞の関与, 第 5 2 回日本リウマチ学会総会, 2008 年 4 月 20 日, ロイトン札幌

Yasunori Iwata et. al., Dendritic Cells Contributes to Autoimmune Kidney Injury in MRL-Fas<sup>lpr</sup> Mice. American Society of Nephrology 2007, 2007 年 11 月 2 日, サンフランシスコ

岩田恭宜 他, p38 MAPK を介した CD11c 陽性細胞の関与—自己免疫性マウス腎炎モデルを用いた検討—, 第 35 回日本臨床免疫学会総会, 2007 年 10 月 20 日, ホテル阪急エキスポパーク

岩田恭宜 他, マウスループス腎炎モデルにおける p38 MAPK の樹状細胞への関与, 第 5 1 回日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月 28 日, パシフィコ横浜

〔図書〕(計 1 件)

岩田恭宜、和田隆志, 日本医学出版, 内科診療実践マニュアル, 腎不全, 印刷中

6 . 研究組織

(1)研究代表者

岩田 恭宜 (Iwata Yasunori)  
金沢大学・保健管理センター・助教  
研究者番号：90432137

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし