

令和 5 年 4 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18145

研究課題名(和文)腎移植におけるT細胞関連拒絶反応の病理学的進行とAutophagyの関連性

研究課題名(英文) Association between pathological injury of acute T cell-mediated rejection and autophagy in kidney transplantation

研究代表者

土本 晃裕 (Tsuchimoto, Akihiro)

九州大学・医学研究院・学術研究員

研究者番号：50572103

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：現在までの主な成果を記す。

慢性活動性T細胞関連拒絶の組織学的傷害度と治療反応性：今回の検討では、慢性活動性T細胞関連拒絶のうち、組織学的な急性期病変が強い症例では、治療反応性が良好であることを明らかにした。

腎移植ドナーの喫煙歴と組織傷害の関連性：腎移植ドナーの腎摘出時の0時間生検組織を用いて、喫煙歴と組織傷害との関連性を検討した。喫煙歴は、腎機能には関連しなかったが、組織学的には細小動脈の硝子様変化と強い関連性を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性活動性T細胞関連拒絶の組織学的傷害度と治療反応性：既報では腎予後が悪いことがすでに示されているが、しかし、実際の経過は様々である。今回の検討では、治療選択の一助になるものと思われる。

腎移植ドナーの喫煙歴と組織傷害の関連性：喫煙歴は慢性腎臓病の危険因子であるが、その病理学的な早期病変については充分検討されていなかった。喫煙の早期病変が血管病変が主体であることが示唆された。この結果は、アメリカ腎臓学会で発表され、現在論文投稿中である。

研究成果の概要(英文)：The main results are described in below.

First, histological injury and therapeutic responsiveness; this study revealed that therapeutic responsiveness in chronic active T-cell-related rejection were closely associated with acute lesion in kidney transplant biopsy.

Second, relationship between smoking history and tissue injury in kidney transplant donors; Using 0-hour biopsies at the time of nephrectomy from kidney transplant donors, we examined the relationship between smoking history and tissue injury. Smoking history was not associated with renal function, but histologically showed a strong association with hyaline changes in arterioles.

研究分野：腎臓内科

キーワード：腎移植 拒絶 喫煙

## 1. 研究開始当初の背景

### A) 腎移植領域における T 細胞関連型拒絶の重要性

腎移植領域において免疫抑制療法の発達により、急性拒絶反応に対する治療戦略が確立して短期成績は目覚ましく改善し、長期生着率の改善が今後の課題である。特に慢性拒絶反応は、現在の免疫抑制治療によっても難治性であり、長期経過例における移植腎機能廃絶の重要な原因のひとつである。移植腎病理診断国際基準において、拒絶は T 細胞関連型拒絶と抗体関連型拒絶に分類されている。T 細胞関連型拒絶は、レシピエントのリンパ球によって活性化されたドナー T 細胞による免疫応答が原因として発症し、病理学的には、間質尿細管炎、動脈内膜炎を特徴とする組織傷害をきたす。急性型から慢性活動性型に移行すると、より炎症細胞浸潤を伴った間質線維化が強くなる (図 1)。その病態は、移植腎尿細管に対するドナー T 細胞活性化による免疫応答が遷延することにより、TNF などの炎症性サイトカインや、TGF などの線維化促進因子が持続的活性化して間質線維化をきたすと考えられている。すなわち T 細胞関連型拒絶反応における間質線維化/尿細管萎縮の進行のメカニズムを明らかにすることは、長期成績改善に対してきわめて重要である。

### B) Autophagy による腎間質傷害への影響

Autophagy は、自己細胞内での蛋白質、細胞内小器官を自己消化により分解するシステムであり、飢餓や低酸素により情報制御を受け活発化する。種々の臓器傷害に Autophagy が関連していることが示されている。腎移植に関連した様々な腎障害モデル、たとえば虚血再灌流モデル (Suzuki C, Biochem Biophys 2008, Jiang Am J Pahtol 2010) や片側尿管結紮による腎間質傷害モデル (Livingston M, Autophagy 2016)、シクロスポリン傷害モデル (Pallet N, Autophagy 2008) などにおいて、Autophagy 活性が上昇していることが示されている。また、Autophagy は免疫応答とも関連しており、種々の自己免疫性疾患モデルマウスにおいて、T 細胞、あるいは B 細胞における Autophagy 活性が上昇していることが示されている (Gros F, Autophagy, 2012, Clarke AJ, Ann Rheum Dis 2014)。

## 2. 研究の目的

本研究の主眼は、T 細胞関連拒絶における間質病変の進展因子の同定であり、特に Autophagy に着目している。本研究では、腎移植領域での T 細胞関連拒絶の急性期から慢性活動性への進展に Autophagy がどのように関与しているか、腎移植レシピエントの定期腎生検組織を用いて解析を行う。

## 3. 研究の方法

腎移植レシピエントのデータベース構築のち、ヒト移植腎生検組織を用いて、腎組織における Autophagy 活性化を評価する。また、Autophagy 活性化作用をもつ mTOR 阻害薬 (エベロリムス) 投与群と非投与群での移植腎における Autophagy の活性化、慢性活動性 T 細胞関連拒絶や間質傷害進展を比較検討する。さらに機序の解明のため、間質傷害モデルマウスを使用して Autophagy 活性化、阻害を行って間質病変、種々の炎症細胞、サイトカインについて比較検討を行う。さらに培養実験として、T 細胞に Autophagy 活性化あるいは阻害により、細胞機能の変化を評価する。

## 4. 研究成果

腎移植患者のデータ収集はすでに終了しており、現在、データ解析中である。いままでのところ得られた主な成果を記す。

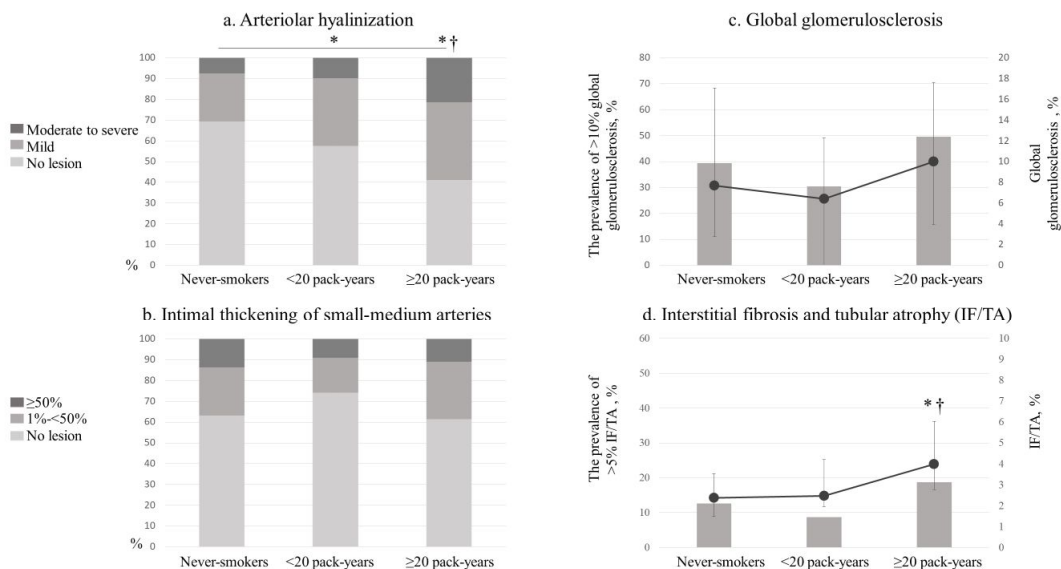
慢性活動性 T 細胞関連拒絶の組織学的傷害度と治療反応性：過去報告や我々の過去の検討において、慢性活動性 T 細胞関連拒絶は、抗体関連拒絶に次いで予後が悪いことが示されている。しかし、慢性活動性 T 細胞関連拒絶において、実際の組織傷害度は様々で、比較的経過のよい症例も経験する。慢性活動性 T 細胞関連拒絶のうち、組織学的な急性期病変が強い症例では、治療反応性が良好であった。どのような症例に積極的な治療を行っていくか選択の一助となりうると思われた。この結果は移植腎病理研究会で発表し、現在論文執筆中である。

腎移植ドナーの喫煙歴と組織傷害の関連性：腎移植ドナーは臨床的に腎機能異常や検尿異常がある症例や、糖尿病症例は除外されているが、高齢ドナーや高血圧患者では動脈硬化が強いことが報告されている。喫煙歴は慢性腎臓病の危険因子であるが、その病理学的な早期病変については充分検討されていなかった。

我々は、腎移植ドナーの腎摘出時の 0 時間生検組織を用いて、喫煙歴と組織傷害との関連性を検

討した。喫煙歴は、腎機能には関連しなかったが、組織学的には細小動脈の硝子様変化と強い関連性を認めた。喫煙の早期病変が血管病変が主体であることが示唆された。この結果は、アメリカ腎臓学会で発表され、現在論文投稿中である。

Figure 1. Pathological changes by smoking status



(a) The proportion of hyalinization grade (No lesion, mild hyalinization, moderate to severe hyalinization). (b) The proportion of intimal thickening grade (No lesion, 1%<50% intimal thickening, ≥50% intimal thickening). N = 35 were excluded missing any small-medium arteries. (c) The percentage of global glomerulosclerosis (solid line), and the prevalence of >10% global glomerulosclerosis (bar graph). (d) The percentage of IF/TA (solid line), and the prevalence of >5% IF/TA (bar graph). \*p<0.01 versus never-smokers and †p for trend<0.05. P for trend was calculated with Jonckheere-Terpstra test for the percentage of global glomerulosclerosis and IF/TA, and Cochran-Armitage test for the presence of hyalinization and intimal thickening of small-medium arteries. The point is the median value and the error bar is interquartile range.

オートファジーについては現在実験を遂行中である  
 条件設定など基本的な要項において苦慮しており、予定通りの進捗が得られていないが、研究補助期間終了後も研究を継続していく方針である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kaneyasu Nakagawa, Akihiro Tsuchimoto, et al	4. 巻 21
2. 論文標題 Significance of revised criteria for chronic active T cell-mediated rejection in the 2017 Banff classification: Surveillance by 1-year protocol biopsies for kidney transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American journal of transplantation	6. 最初と最後の頁 174-185
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ajt.16093	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ataka Eri, Akihiro Tsuchimoto
2. 発表標題 Cumulative smoking dose is a risk factor for renal arteriolar hyalinization and glomerular sclerosis
3. 学会等名 American society of nephrology（国際学会）
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------