

---

# AKI to CKD continuumのメカニズム

佐藤有紀\*\*\*、柳田素子\*

京都大学大学院医学研究科腎臓内科学講座\*

京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンターTMKプロジェクト\*\*

## Mechanism for AKI to CKD continuum

Yuki Sato and Motoko Yanagita

Department of Nephrology,

Kyoto University Graduate School of Medicine

TMK project, Medical Innovation Center,

Kyoto University Graduate School of Medicine

### <はじめに>

高齢化や生活習慣病の増加を背景に末期腎不全患者数は増加の一途を辿っている。近年の臨床研究により、末期腎不全に至る過程は従来考えられていた慢性腎臓病（CKD：chronic kidney disease）から長時間かけて進展する症例よりも、CKDの経過中に急性腎障害（AKI：Acute Kidney Injury）を発症し比較的短期間で末期腎不全に至る症例が多いことが明らかにされつつある。AKIは脱水や敗血症などを原因として発症する日常的に遭遇する頻度の高い病態であるにも関わらず、その詳細な病態生理には不明な点が多く、有効な治療介入ができるていないのが現状である。特にAKI発症後にCKDや末期腎不全へと移行するAKI to CKD continuumが臨床的に大きな問題になっているが、AKI発症の帰結として腎臓にどのような変化が誘導されCKDへと進展するのか、またAKIの病態生理が加齢の影響によりどのような修飾を受けるのかについては不明な点が多い。本稿では我々が近年見出したこのAKI to CKD continuumのメカニズムについて概説する。

### 1. 腎臓の内因性再生力とその限界

腎臓は内因性の再生能力を有する臓器である。透析療法を必要としたAKI症例において、AKI発症前に腎機能障害がなかった症例の57%では腎機能が回復したことが報告されており、AKI後に腎機能の回復が期待できる症例が存在する事が示されている<sup>1)</sup>。一方でAKI発症後にCKDあるいは末期腎不全へと移行し透析を必要とする症例もしばしば経験される。近年の臨床研究では透析を必要とするAKIから回復して透析から離脱できた患者が、長期的に再び末期腎不全へと至り透析を必要とする可能性は、AKIを起こしていない患者の数倍に上ることが報告されている<sup>2)</sup>。これらの報告は腎臓には再生能力は存在するものの限定期であることを示しており、AKIは末期腎不全の危険因子であり一旦回復傾向を認めてその後の注意深い観察が重要である事を示唆している。

腎臓に備わるこの自己修復機構の実態を解明する目的で、我々は近位尿細管上皮細胞を特異的に

標識するNDRG-1-CreERT2マウスを樹立し、蛍光色素を発現するレポーターマウスと交配することで近位尿細管細胞の系譜追跡実験系を確立し、複数の腎障害モデルを用いて近位尿細管細胞の障害後の挙動を解析した<sup>3)</sup>。障害後近位尿細管上皮細胞はネクローシスやアポトーシスに陥るが、数日後には生き残った近位尿細管上皮細胞を起源として著明な増殖が起こり、脱落した近位尿細管部分を埋め尽くすことで組織修復が誘導されることを確認した。しかしながらその一方で腎障害後に腎萎縮が進行することは日常臨床ではしばしば経験され、また上述の疫学研究などから腎臓の自己組織修復力は不完全である可能性が示唆されている。我々は腎障害後ネフロンの短縮が起きている可能性を想定し、1断面あたりの糸球体数と尿細管の断面数から尿細管のcomplexityを算出し、それを尿細管と糸球体の連続性が断たれたatubular glomeruliの数で補正することでネフロンの長さを近似する系を確立し、強い障害後には修復された近位尿細管は障害前よりも短縮する可能性を示している。

## 2. 近位尿細管障害はCKDに特徴的な病態を誘導する

AKIの病態の首座は腎皮質の大部分を占め、虚血やストレスに対して脆弱な近位尿細管であるが、AKIの病態における近位尿細管障害が腎臓に誘導する変化は不明であった。我々は上述のNDRG1-CreERT2マウスを用いて近位尿細管のみを単独で障害する系を確立し、近位尿細管障害により誘導される腎実質の変化を解析したところ、腎間質の線維化や糸球体硬化、atubular glomeruliといった糸球体障害、遠位尿細管障害、エリスロポエチンの産生低下などCKDに特徴的な広範な障害が出現することを見出した<sup>4,5)</sup>（図1）。現在線維化を標的とした創薬が盛んに行なわれているが、本モデルにおける解析結果より、線維化は近位尿細管障害に続発する二次的な応答反応であると考えられ、線維化そのものを標的とする治療に加えて、近位尿細管を修復することがCKD進展を抑制する上で重要であると考えられた。

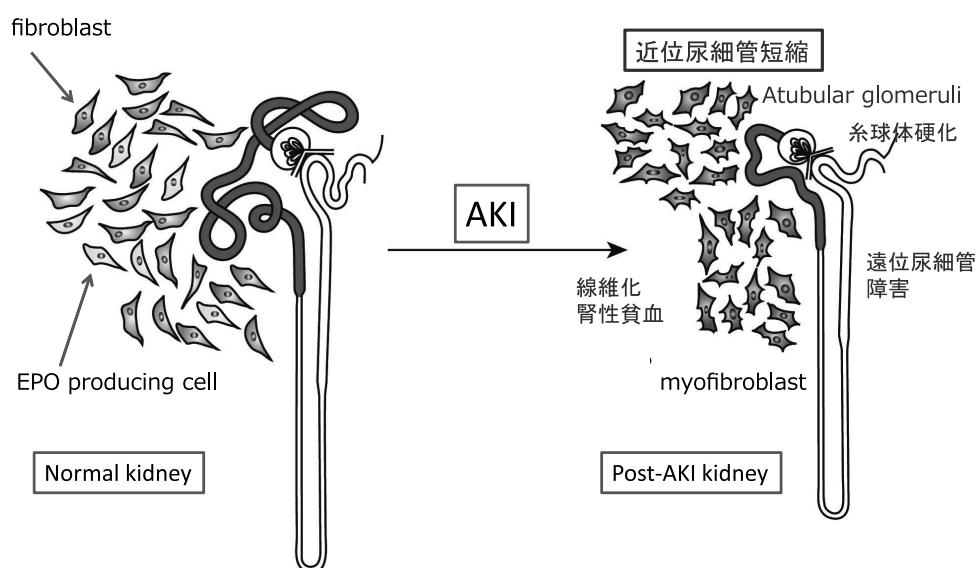


図1 AKIを経た腎臓はCKDの特徴を呈することがある

### 3. 高齢者腎臓病の特殊性：三次リンパ組織による過剰炎症が修復を遮る

近年末期腎不全患者が増加しているが、その多くが高齢者である<sup>6,7)</sup>。高齢者はAKIを発症しやすく、その予後が不良であることが臨床研究により明らかにされているが<sup>6,7)</sup>、なぜ高齢者のAKIは予後不良であり、末期腎不全や重症度の高いCKDへと進展しやすいのかについては不明であった。我々は年齢によるAKIの障害応答性の違いを検討する目的で若齢マウスと高齢マウスに様々な障害度のAKIモデルを惹起し長期経過を観察したところ、若齢マウスでは障害後組織修復が起こるのに対し、高齢マウスでは組織修復が十分に起こらずに尿細管障害や線維化が遷延することを見出した。興味深いことに高齢マウスでのみ障害後に腎臓の動静脈周囲にリンパ球の著明な増殖を伴う三次リンパ組織が誘導されることを見出した（図2）<sup>8)</sup>。三次リンパ組織とは慢性炎症臓器において後天的に誘導されるリンパ組織であり、リンパ節などの二次リンパ組織と同様に獲得免疫の起点となり炎症反応を増幅することが可能であり、この機能的な側面において単なる炎症細胞浸潤とは質的に明確に区別される。我々はこの三次リンパ組織形成メカニズムとしてリンパ節発生の分子基盤を中心に解析し、CXCL13やCCL19など本来リンパ節や脾臓などの二次リンパ組織でしか発現

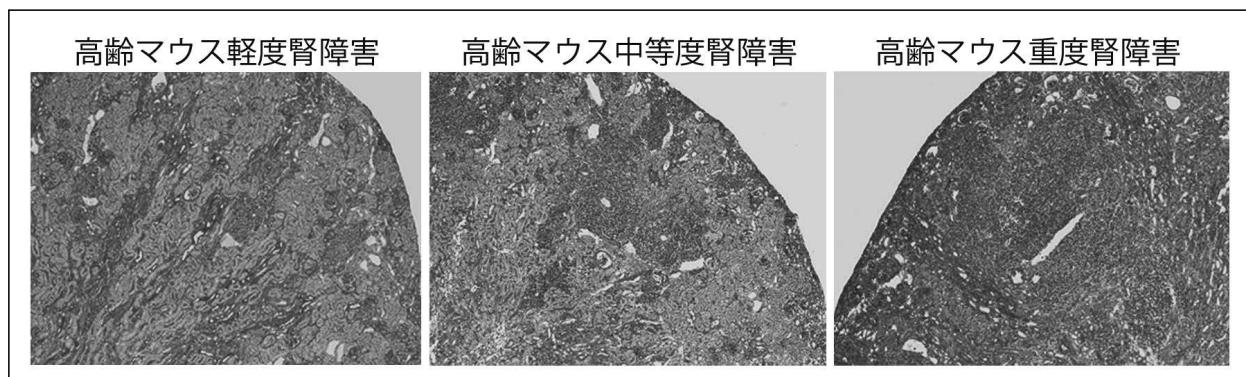


図2 高齢マウスの腎障害惹起45日後の変化

障害が重篤なほどサイズの大きな三次リンパ組織が誘導され腎実質を広範囲に占拠する

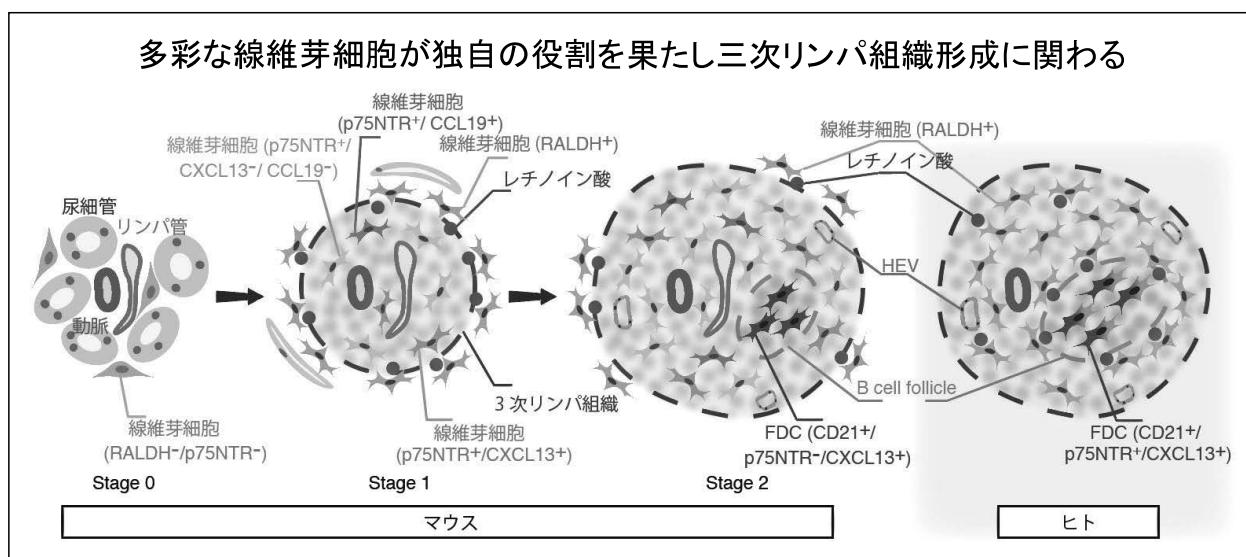


図3 多彩な線維芽細胞が独自の役割を果たす

ヒト高齢者の三割近くにも三次リンパ組織が認められ、その構成成分はマウスの三次リンパ組織と同等である

---

しないhomeostatic chemokineが障害を受けた高齢マウス腎臓で異所性に誘導されることを見出した。さらにこれらのケモカイン発現含め三次リンパ組織の誘導・維持には多彩な性質を獲得した線維芽細胞がparacrine interactionなどを介し重要な役割を担うことを見出した。具体的には図3に示す如く、レチノイン酸を産生する線維芽細胞がp75NTR陽性線維芽細胞を誘導し、その内的一部がCXCL13やCCL19を分泌しリンパ球を集簇させる。さらに時間が経過すると三次リンパ組織内に濾胞状樹状細胞 (FDC : follicular dendritic cell) が出現しそれに併せてB細胞濾胞が形成され、クラススイッチに必須な酵素であるAIDの発現上昇も認められたことから、腎臓内における自己抗体産生も示唆された。

この三次リンパ組織が高齢者腎臓病の新規治療標的となる可能性を検証する目的で、主要な血球構成成分であるCD4陽性T細胞を欠失させる抗CD4 monoclonal抗体を投与したところ三次リンパ組織を消失させることに成功し、それに付随して炎症所見のみならず腎組織障害や腎予後と相関する線維化の改善も認められた。さらに日常臨床で頻用されているデキサメタゾンを障害2週間後より投与したところ三次リンパ組織の形成は抑制され、炎症や線維化の改善が認められた。他臓器においては過剰な炎症反応が組織修復を阻害することが報告されているが<sup>9)</sup>、高齢者腎臓病においても三次リンパ組織が誘導する過剰な炎症が腎臓に内在する自己修復能力を阻害する原因の一端を担うことが示唆された。

さらに重要な点は、ヒトにおいても高齢者の約3割において腎臓に三次リンパ組織が認められ、その構成細胞および分子はマウスの三次リンパ組織と同等であることが確認されたことである。このことは加齢に伴う三次リンパ組織形成は種を超えて保存された現象であることを示唆するとともに、三次リンパ組織を軸とした治療戦略の可能性を想起させるものである。一部の糸球体腎炎では加齢せずとも腎臓内に三次リンパ組織が誘導され、IgA腎症では三次リンパ組織の存在が腎予後と相関することがすでに報告されており<sup>10)</sup>、ヒトにおける三次リンパ組織の病原性を含めた更なる解析が待たれる。

### ＜おわりに＞

AKI to CKDのメカニズムにつき近年の我々の研究室の知見を中心に概説した。末期腎不全患者の増加は社会的にも医療経済的にも大きな課題である。特に我が国においては超高齢社会の到来が予見されており、高齢者AKIをいかに管理するかは今後の腎不全医療を考える上で極めて重要な課題であろう。このような時代の流れにおいて基礎研究と臨床研究の両面から腎不全に対する理解を深め、発展させていくことが必要であり、それが将来的な我々の日常臨床をより良いものへと変えていくことを期待したい。

### ＜引用文献＞

- 1) Schiff H, Fischer R: Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. Jul; 23(7): 2235-41, 2008.
- 2) Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, et al. University of Toronto Acute Kidney Injury

- 
- Research Group: Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA*. Sep 16; 302(11): 1179–85, 2009.
- 3) Endo T, Nakamura J, Sato Y, et al. Exploring the origin and limitations of kidney regeneration. *The Journal of Pathology* 236(2): 251–263, 2015.
  - 4) Takaori K, Nakamura K, Yamamoto S, et al. Severity and frequency of proximal tubule injury determines renal prognosis. *J Am Soc Nephrol* 27: 2393–2406, 2016.
  - 5) Takaori K, Yanagita M. Insights into the mechanisms of the acute kidney injury-to-chronic kidney disease continuum. *Nephron* 134: 172–176, 2016.
  - 6) Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, et al. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(1): 37–42.5.
  - 7) Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(1): 223–228.
  - 8) Sato Y, Mii A, Hamazaki Y, et al. Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney. *Journal of Clinical Investigation Insight* 1(11) 2016.
  - 9) Nikolaos G. Frangogiannis. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circ Res*. 2012; 110: 159–173.
  - 10) Pei G, Zeng R, Han M, et al. Renal interstitial infiltration and tertiary lymphoid organ neogenesis in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(2): 255–264.