

ラット実験モデルでの解析から見えてきた腎線維化の病理発生

山手丈至（大阪府立大学 生命環境科学研究科 獣医病理学教室）

はじめに：腎には間質成分はほとんどないにも拘らず、萎縮腎ではなぜあれ程の線維化が生じるのか？肝硬変はあるが、なぜ腎硬変はないのか？尿細管上皮の再生力は肝細胞に比べるとなぜ乏しいのか？腎線維化の病理発生には多くの疑問がある。近年、慢性腎臓病(CKD)は、ヒトでは心筋梗塞や動脈硬化症の素因として、犬・猫においては加齢性疾患として注目されている。CKDは進行性の腎線維化の病態で、この形成には、浸潤マクロファージと、マクロファージから産生される因子により誘導される筋線維芽細胞が重要な役割を演じる。また、再生尿細管もそれに関与する。

モデルラット：シスプラチン単回(6 mg/kg 体重)投与により、投与後 1-3 日では尿細管上皮が壊死・剥離し、投与後 5-7 日では尿細管上皮が再生し始める。その後 9 日以降において再生尿細管周囲に線維化が生じる。また、シスプラチンを週 1 回(2 mg/kg 体重)、5-7 週間投与し、その後休薬すると慢性の進行性の萎縮腎モデルが作製できる。萎縮腎では、尿細管上皮は不規則に拡張し、異常な再生像を示す。

マクロファージの機能特性：急性と慢性のどちらのモデルにおいても多様なマクロファージが出現する。傷害初期では CD68 と CD162 マクロファージが出現し、線維化の進展に伴い抗原提示(MHC II)マクロファージが増加する。CD68 はリソソームの膜タンパクであることから、傷害組織を貪食する細胞と考えられる。CD163 はヘモグロビン-ハプトグロビン複合体を構成するタンパクで、貪食活性と炎症性因子の産生に係わる。MHC II 細胞は、リンパ球の誘導に係わることから、進展期においてリンパ管が形成され、T リンパ球が増加する。M1/M2 マクロファージ分極化の観点からも腎線維化の病理発生を解析している。

筋線維芽細胞(MF)の細胞特性：線維化腎では線維原性因子である TGF- β 1 の発現が増加する。MF はビメンチン、デスミン、 α -平滑筋アクチン、カルポニンなどを発現する。Thy-1 発現 MF の存在から、MF は、後腎芽体と類似の性質を有する腎間質細胞と、血管周皮細胞に由来する。また、MF は「上皮-間葉転換」により誘導されることから、再生尿細管との関連も重要である。内因性 PGE₂は COX-2 よりも COX-1 の影響下で発現し、EP4 レセプターを介して尿細管の再生に係わるが、オステオポンチンと BMP-6 は尿細管再生と MF 誘導の双方に関与する。

まとめ：線維化とは、傷害後に生じる合目的的な修復機転である。しかし、内臓器に進行性に生じると個体に死を招来する。尿細管や肝細胞など実質細胞の急性の傷害機序に研究が集中しがちであるが、影武者的な役割を演じる筋線維芽細胞に焦点を当てることは、線維化などの慢性病変の機序解明には重要である。腎線維化の病理発生の解明は、CKD の病態を改善する医薬品の開発に資すると考える。