

令和5年10月30日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学
国立大学法人東北大学

腎うっ血による腎障害機序の一端を解明

～ヒト腎臓で初めてペリサイトはく離を検出～

【発表のポイント】

- 実験動物およびヒト検体(心不全患者)において、静脈圧の上昇により腎臓がうっ血することで、腎直血管の周皮細胞(ペリサイト)がはく離することを初めて見出しました
- 腎臓のうっ血状態の解除によりペリサイトはく離、腎障害が抑制されることを明らかにしました
- 体液貯留のある心不全や腎不全では、減塩や利尿剤による腎うっ血の解除は腎障害に対する有望な治療・予防戦略となることが期待できます

【概要】

心不全や肝不全では腎障害がしばしばみられますが、これまで腎静脈圧上昇や腎うっ血に着目し、そのメカニズムを解明する研究は限られていました。

東北医科薬科大学医学部内科学第三(腎臓内分泌内科)教室 森 建文(もり たけふみ)教授と東北大学大学院医学研究科 廣瀬 卓男(ひろせ たくお)助教らの研究グループは、動物実験とヒト検体の腎臓を用いた検討を行い、静脈圧の上昇により腎臓がうっ血することで、腎直血管の周皮細胞(ペリサイト)がはく離することを明らかにしました。本成果は、心不全や肝不全等による体液貯留に伴う中心静脈圧、腎静脈圧の上昇が引き起こす腎うっ血による腎障害の病態理解や治療・予防法の開発に役立つことが期待され、「すべての人に健康と福祉を」のSDGsに貢献します。

本研究成果は2023年10月16日付けで国際専門誌 *Hypertension Research* 誌に掲載されました([doi: 10.1038/s41440-023-01451-3](https://doi.org/10.1038/s41440-023-01451-3))。

【研究背景】

心不全や肝不全などの体液貯留型の病態では腎障害がしばしばみられ、治療に難渋します。この腎障害が生じる病態メカニズムとして、体液貯留から中心静脈圧が上昇し(静脈高血圧)、それに伴う腎静脈圧の上昇が腎うっ血^{注1)}を引き起こし、腎障害・線維化を進行させるという機構が注目されています。しかし、これまで腎静脈圧上昇や腎うっ血に着目し、そのメカニズムを解明する基礎研究は少なく、腎静脈循環の改善により腎保護作用を有することが証明された薬剤は存在しません。

研究グループは、この腎うっ血に着目し、『腎静脈圧上昇に伴う腎うっ血が腎障害に関与する』という仮説のもと、左右腎静脈間の中心静脈を完全結紮して人為的に左腎のみ静脈圧を上昇させ腎うっ血状態とする新たな動物実験モデルを開発しました(Shimada S, et al. Sci Rep 2018;8:16808)。本モデルを用いて腎うっ血の病態メカニズムの解明や治療・予防法の探索を行い、腎うっ血に伴い腎直血管周囲の周皮細胞(ペリサイト)^{注2)}がはく離すること、血小板由来増殖因子受容体タンパク質(PDGFR)による筋線維芽細胞転換が腎線維化に関与していること等を明らかにしてきました(Matsuki T, et al. J Hypertens. 2022;40:1935-49, Endo A, et al. Hypertens Res. 2023 In press)。今回、研究グループが開発した人為的に腎うっ血状態とする動物実験モデルにて見出した知見が、既存の体液貯留型の高血圧モデルラットとヒトうっ血性心不全患者の剖検腎においても生じているかを検討しました。

【研究内容】

本研究では、体液が貯留する高血圧モデルである高食塩負荷ダール食塩感受性高血圧(DahlS)ラット^{注3)}を用いました。高食塩負荷により DahlS ラットに腎うっ血を生じさせると、ペリサイトはく離と腎障害・線維化が観察されました(図 1)。加えて、腎被膜を除去することで腎うっ血を解除すると、このペリサイトはく離と腎障害・線維化は改善しました。一方、同程度の高血圧を呈しながら体液貯留の少ない高血圧自然発症ラット(SHR)ではこのペリサイトはく離は起きていませんでした。

また、低真空走査電子顕微鏡(LV-SEM)^{注4)}を用いたヒト剖検腎の超微形態の観察により、うっ血性心不全に伴い腎うっ血を来した患者においてもペリサイトはく離が生じていることが、今回初めて観察されました(図 2)。

【今後の展望】

これまで腎内血行動態は動脈血流を中心として研究され、レニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬やカルシウム拮抗薬などの動脈圧を調節する薬剤が開発されてきました。しかし、腎静脈圧上昇に伴う腎障害の詳細なメカニズムは依然として不明であり、腎静脈循環を改善することが証明された薬剤は存在しません。今回、ヒト検体で初めて、ペリサイトの剥離が腎うっ血による腎障害に関与していることを明らかにしました。今後、腎うっ血の病態理解やペリサイトを対象とした腎障害の治療・予防法の開発への応用が期待されます。

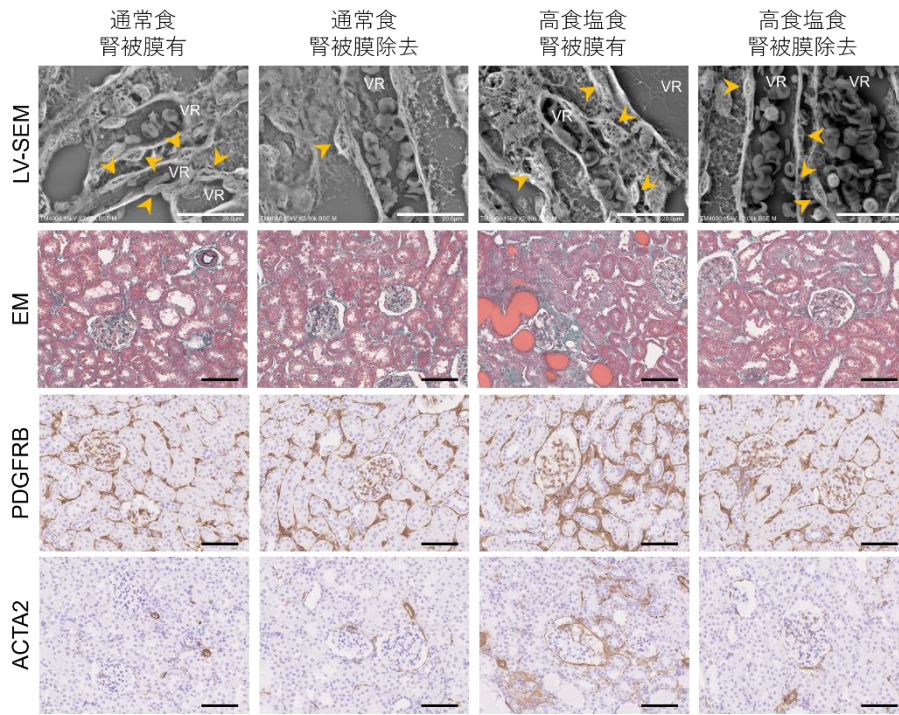


図 1：腎うっ血が生じる高食塩負荷ダール食塩感受性高血圧ラットにおいても腎直血管(VR)からのペリサイトはく離(黄色の矢頭)や腎障害・線維化が観察され、腎被膜除去による腎うっ血の解除によりこれらは改善しました

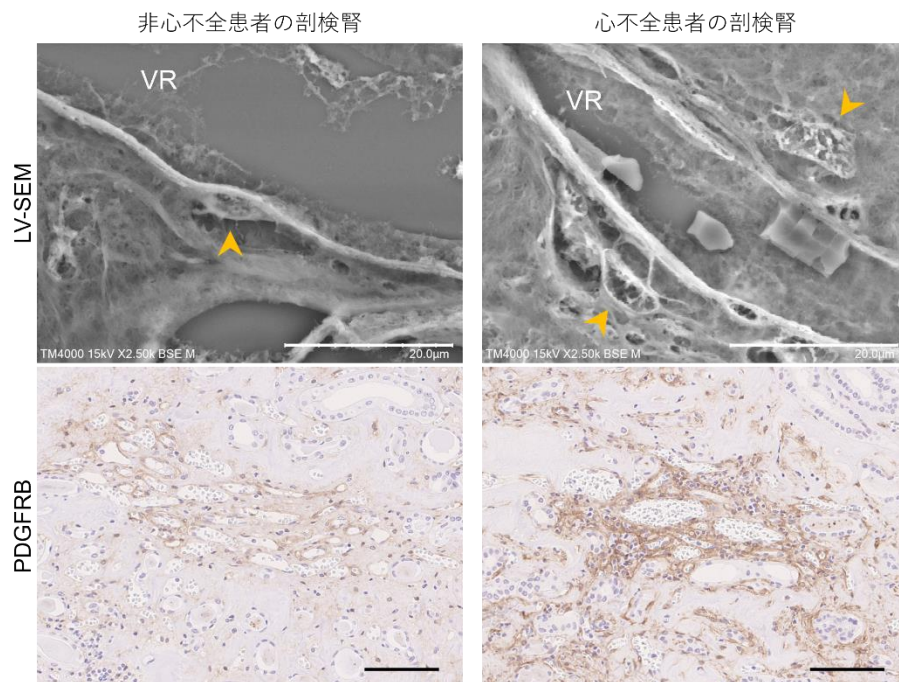


図 2：ヒト心不全患者の腎臓において、実験動物と同じく、腎直血管(VR)からペリサイトがく離(黄色の矢頭)し、ペリサイト-筋線維芽細胞形質転換に伴う線維化(茶色の PDGFR 陽性領域の拡大)が生じていました

【論文名】

Pericyte detachment and renal congestion involve interstitial injury and fibrosis in Dahl salt-sensitive rats and humans with heart failure

(ヒト心不全患者およびダール食塩感受性高血圧ラットにおいて、腎うっ血とペリサイトはく離が腎障害・線維化に関連する)

掲載紙：Hypertension Research

<https://doi.org/10.1038/s41440-023-01451-3>

【著者名】

Hiroki Ito, Takuo Hirose*, Shigemitsu Sato, Chika Takahashi, Risa Ishikawa, Akari Endo, Ayaka Kamada, Ikuko Oba-Yabana, Tomoyoshi Kimura, Kazuhiro Murakami, Yasuhiro Nakamura, Kazuhiro Takahashi, Takefumi Mori*

*責任著者

なお、本研究は文部科学省および日本学術振興会による科学研究費補助金(課題番号：19H03677、19K17661、20K08612、23K07690)、武田科学振興財団、持田記念医学薬学振興財団の助成金の支援を受けて行われたものです。

【用語説明】

- 注1. 腎うっ血：心不全や肝不全で生じる体液貯留に伴い中心・腎静脈で血液がうっ滞する病態のこと。近年、腎機能悪化の強力な危険因子として着目されています。
- 注2. ペリサイト：脳や腎臓の毛細血管から細小血管の外側を覆う細胞です。血管構造の安定化、血流調節に関与していると考えられています。
- 注3. ダール食塩感受性高血圧ラット：高食塩食を食べさせることにより血圧が上昇することを指標にして選抜・交配することで1960年代に確立されたラットの系統です。ヒトの食塩感受性高血圧、心不全のモデルとして多く使用されている実験動物です。
- 注4. 低真空走査電子顕微鏡(LV-SEM)：電子顕微鏡用の複雑な前処理が必要なく、光学顕微鏡用の組織切片を使用して組織の微細立体構造を簡便、迅速、広範囲に観察できる顕微鏡です。近年、簡単で高性能の卓上型の低真空走査電子顕微鏡が汎用されています。

【本件に関するお問い合わせ先】

<p>(研究に関すること)</p> <p>東北医科薬科大学 医学部 内科学第三(腎臓内分泌内科)教室 教授 森 建文 TEL : 022-290-8850 (福室) E-mail : tmori@tohoku-mpu.ac.jp</p> <p>東北大学 大学院医学系研究科 内分泌応用医科学分野 助教 廣瀬 卓男 TEL : 022-717-7955 E-mail : hirose-t@med.tohoku.ac.jp</p>	<p>(取材に関すること)</p> <p>東北医科薬科大学 広報室 担当 : 関根 (せきね)、長谷川 (はせがわ) TEL : 022-727-0357、022-727-0358(直通) E-mail : koho@tohoku-mpu.ac.jp</p> <p>東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室 TEL: 022-717-8032 E-mail: press@pr.med.tohoku.ac.jp</p>
--	---