

| | | | |
|--|--|----|-------|
| 京都大学 | 博士（医学） | 氏名 | 好川 貴久 |
| 論文題目 | Tertiary Lymphoid Tissues Are Microenvironments with Intensive Interactions between Immune Cells and Proinflammatory Parenchymal Cells in Aged Kidneys （高齢個体腎における三次リンパ組織は免疫細胞と向炎症性腎実質細胞の密な相互作用が形成される微小環境である） | | |
| （論文内容の要旨） | | | |
| <p>【背景・目的】三次リンパ組織は非リンパ器官に形成される異所性リンパ組織で、高齢者腎障害や様々な腎疾患で形成され、腎予後不良に関連する。しかし、三次リンパ組織の拡大、腎障害増悪に関するメカニズムの理解は不十分であった。その解明のため、本研究では、三次リンパ組織を有する障害腎の腎実質細胞の性質と免疫細胞との相互作用を解析した。</p> <p>【方法】腎虚血再灌流障害により三次リンパ組織を誘導した高齢マウスの障害腎と偽手術後の腎臓を用いたシングル核遺伝子発現解析を行った。そして、得られた結果をマウス腎とヒト移植腎組織を用いた免疫染色、<i>in situ</i> hybridization と <i>in vitro</i> の実験により検証した。</p> <p>【結果】シングル核遺伝子発現解析により、障害腎において <i>Vcam1</i> 陽性障害近位尿細管や多様な免疫細胞が検出された。この VCAM1 陽性障害近位尿細管では NFκB やインターフェロン（IFN）誘導転写因子の活性化が検出された。また、VCAM1 陽性障害近位尿細管は三次リンパ組織の周囲に高頻度に存在しており、炎症や線維化を誘導するケモカイン・サイトカイン発現が検出されたことから、免疫細胞の遊走・活性化の促進により炎症を増悪させるとともに、線維芽細胞に作用し線維化を促進する性質を持つことが示唆された。さらに、三次リンパ組織内部の免疫細胞が TNFα や IFNγ といった炎症性サイトカインを高発現しており、これらの炎症性サイトカインは培養近位尿細管上皮細胞の <i>Vcam1</i> 発現や向炎症形質を誘導した。</p> <p>続いて、障害腎の線維芽細胞サブセットの再解析と組織解析により、三次リンパ組織内部に存在する向炎症性線維芽細胞と、周辺に存在する細胞外基質を高発現する線維芽細胞の2種類の線維芽細胞が同定された。向炎症性線維芽細胞では STAT1 の活性化と、T細胞の遊走活性を持つ CXCL9、CXCL10、B細胞の生存・増殖に寄与する B cell-activating factor (BAFF) の高発現を認めた。さらに、IFNγ は培養線維芽細胞の上記ケモカイン、サイトカイン発現を STAT1 依存性に亢進させた。三次リンパ組織内では主に <i>Cxcr3</i> 陽性 T細胞が IFNγ を過剰産生しており、三次リンパ組織内の線維芽細胞と <i>Cxcr3</i> 陽性 T細胞の相互作用の存在が示唆された。</p> <p>ヒト移植腎組織の三次リンパ組織の周囲にも NFκB、STAT1 が核移行した VCAM1 陽性障害近位尿細管が存在し、内部の T細胞領域に STAT1 活性が亢進した炎症性線維芽細胞が認められた。</p> <p>【結論・考察】本研究では、三次リンパ組織を有する高齢マウス障害腎における腎実質細胞の不均一性と免疫細胞との相互作用を明らかにした。三次リンパ組織内の免疫細胞によって過剰産生される炎症性サイトカインにより、周囲の近位尿細管の修復不全と向炎症性質が惹起され、さらに炎症性近位尿細管はサイトカイン産生を介して、免疫細胞を遊走・活性化させることで炎症を増悪させることが示唆された。また、三次リンパ組織内部の線維芽細胞は <i>Cxcr3</i> 陽性 T細胞が過剰産生する IFNγ の作用を受け、STAT1 依存性に CXCL9、</p> | | | |

| |
|---|
| <p>CXCL10、BAFF の発現を亢進させることで三次リンパ組織の拡大に寄与するという炎症増幅機構の存在が示唆された。これらと類似した細胞や分子の発現はヒト移植腎における三次リンパ組織でも確認され、マウスと類似した細胞種、細胞間相互作用の存在が示唆された。本研究で同定した細胞間相互作用は、三次リンパ組織を形成する慢性腎臓病において治療標的となる可能性があると考えられる。</p> |
| <p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>三次リンパ組織は高齢者障害腎や様々な腎疾患で形成され、腎予後不良と関連するが、その腎障害機序は不明であった。</p> <p>本研究では、三次リンパ組織を有する高齢マウス障害腎のシングル核遺伝子発現解析と組織解析を行い、向炎症性質を持つ VCAM1 陽性障害近位尿細管が三次リンパ組織周囲に高頻度に存在することを見出した。また、三次リンパ組織内部の免疫細胞は TNFα、IFNγ を高発現すること、それらが培養近位尿細管上皮細胞の <i>Vcam1</i> 発現、向炎症性質を増強することから、三次リンパ組織が周囲の近位尿細管を障害し向炎症性質を増強することが示唆された。線維芽細胞の解析では、三次リンパ組織内に CXCL9/CXCL10、B cell-activating factor(BAFF)を高発現する向炎症性線維芽細胞が同定され、リンパ球の遊走・活性化を介して三次リンパ組織拡大に寄与すると考えられた。さらに、培養線維芽細胞では IFNγ 刺激で STAT1 依存性にこれらのサイトカインの発現が亢進すること、<i>Cxcr3</i> 陽性 T細胞が主に IFNγ を産生することから、線維芽細胞と同 T細胞間の相互作用による炎症増幅機構が示唆された。類似した向炎症性腎実質細胞はヒト移植腎の三次リンパ組織でも確認された。</p> <p>以上の研究は三次リンパ組織の拡大とそれに伴う腎障害に関わる腎実質細胞と免疫細胞の相互作用を明らかにし、高齢者腎障害の治療開発に貢献するものである。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和5年12月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p> |
| <p>要旨公開可能日： 年 月 日以降</p> |